

## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-308250

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)12月12日

C 07 D 211/26

7242-4C

A 61 K 31/435

AAM

※

審査請求 未請求 請求項の数 13 (全 33 頁)

⑭ 発明の名称 ビペリジン誘導体

⑯ 特 願 平1-41960

⑰ 出 願 平1(1989)2月23日

優先権主張 ⑱ 1988年2月23日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8804104

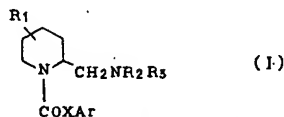
⑳ 発 明 者 ノーマン・フランク・ イギリス国ハートフォードシャー州ヒツチン。ホワイトホ  
ヘイズ ールロード201㉑ 発 明 者 デイビッド・イアン・ イギリス国ハートフォードシャー州ファークニュークスベラ  
カーター・スコウプス ム。ザコースウェイ。ゲイブルビュー(番地なし)㉒ 出 願 人 グラクソ・グループ・ イギリス国ロンドン。ダブリュー・1・ワイ 8・ディ  
リミテッド ャー・エイチ。クラージズストリート6-12。クラージズハ  
ウス㉓ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名  
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 ビペリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

1) 式(I)



の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

上記式において、

R1 は、ヒドロキシ、C1-6 ヒドロキシアル  
キル、C1-6 カルボキシアルキル、フェニル、  
オキソ、アミノ、カルボキシ、アミド、-NR4COR5 (但し、式中 R4 および R5 は両方  
C1-6 アルキルを示す)、置換されていないま  
たは置換されたメチリデンを示すかまたはそ  
れが結合している炭素原子と一緒になつて、  
R1 は1またはそれ以上の異性原子を含有する

5 または 6 -員環を形成し、

R2 および R3 は、同一または異なりてそし

て C1-6 アルキルまたは C3-6 アルケニルを示  
すかまたは -NR2R3 は 5 員環(場合によつては窒素に隣接した炭素原子を含有していてもよ  
い) または 6 員環を形成しそしてこれらの環は場合によつては 1 ユニットの不飽和を含有  
していてもよくそして未置換であるかまたはヒドロキシ、オキソで置換されているか、メ  
チリデンまたは置換されたメチリデン、-COR6(但し、式中 R6 は C1-6 アルキル、-OR7 または  
NHR7 を示しそして R7 は水素、C1-6 アルキル、アリールまたはアル(C1-6)アルキルを示す)  
または =NOR8 (但し、式中 R8 は C1-6 アルキ  
ルを示す) によつて置換されており、X は、直接の結合、-CH2- または -CH2O-  
を示し、

Arは、置換されたフェニル部分を示す。

- 2) 置換分 R<sub>1</sub> がピペリジン環の 3,4 または 6 - 位に結合している請求項 1 記載の化合物。
- 3) R<sub>1</sub> が C<sub>1-6</sub> アルキル、オキソを示すかまたはそれが結合している炭素原子と一緒になつて 1 またはそれ以上の異種原子を含有する 5 または 6 - 員環を形成する請求項 1 または 2 記載の化合物。
- 4) -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> がテトラヒドロピリジンまたはピロリジン環を示す請求項 1) ~ 3) の何れかの項記載の化合物。
- 5) -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> がピロリジン環を示す請求項 4 記載の化合物。
- 6) R<sub>1</sub> が -CH<sub>3</sub> を示しそして置換分 R<sub>1</sub> が 3 - または 6 - 位にある請求項 4 記載の化合物。
- 7) R<sub>1</sub> が =O、1,3 - ジオキサラン、1,3 - ジチオランまたはチアゾリジンを示しそして置換分 R<sub>1</sub> が 4 - 位にある請求項 4 記載の化合物。
- 8) X が -CH<sub>2</sub>- を示しそして Ar がハロ置換フェニルを示す請求項 6 または 7 記載の化合物。

- 3 -

およびこれらの生理学的に許容し得る塩から選択された化合物。

- 10) 8 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ] - 7 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ [ 4.5 ] スピロデカンおよびその生理学的に許容し得る塩。
- 11) 治療に使用される請求項 1) ~ 10) の何れかの項記載の化合物。
- 12) 苦痛または脳虚血の治療に使用される医薬の製造における請求項 1) ~ 10) の何れかの項記載の化合物の使用。
- 13) 薬学的に許容し得る担体と一緒にした請求項 1 記載の式 (I) の化合物またはその生理学的に許容し得る塩からなる薬学的組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、ピペリジン誘導体、その製法、該化合物を含有する薬学的組成物およびその使用

- 9) 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ] - 2 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) - 4 - ピペリジノン
- 8 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ] - 7 - [ ( 1,2,3,6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル ) メチル ] - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4.5 ] デカン
- 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ] - 3 - メチル - 2 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) ピペリジン
- 8 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ] - 7 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) - 1 - チア - 4,8 - ジアザスピロ [ 4.5 ] デカン
- 8 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ] - 7 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) - 1,4 - ジチア - 8 - アザスピロ [ 4.5 ] デカン
- シス - 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ] - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) ピペリジン

- 4 -

に関するものである。特に、本発明は、カッパオピオイド受容体におけるアゴニストとして作用する化合物に関するものである。

カッパオピオイド受容体アゴニストである化合物は、数多くの病気を治療するための技術において必要とされておりそして例えば鎮痛剤として、利尿剤としておよび脳虚血の治療において記載されている。オピオイド痛覚消失は、一般に脳におけるミューまたはカッパ受容体が介在していると考えられている〔例えば、Tyers M. B.: Br. J. Pharmacol. (1980年) 69巻503 - 512頁を参照されたい〕。モルフィンおよびコデインのようなもつとも存在する臨床的に使用されているオピオイド鎮痛剤は、ミュー受容体アゴニストとして作用する。しかしながら、これらの化合物は望ましくない副作用を惹起する、そして潜在的に危険な依存性を有している。

- 5 -

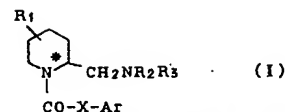
- 6 -

従つて、低依存性を有する強力な鎮痛剤が望まれておりそして選択的カンパ受容体アゴニストである化合物は、このような役割をみだす。

脳血管または脳における血流の不足は、例えば発作、頭部損傷または脳腫瘍を包含する数多くの病気に起因する。脳細胞に対して酸素の供給不足によりニューロンの損傷を引き起しそして脳の領域によつて、死亡または不治の廃疾となることがある。

本発明者らは、選択的カンパオピオイド受容体アゴニストである一群の新規なピペリジン誘導体を見出した。それ故に、これらの化合物は、主たる病気がカンパオピオイド受容体アゴニストによる治療が有利であることを示す場合の病気の治療に重要なものである。

このように、本発明は、式(I)



の化合物およびその生理学的に許容し得る塩を提供する。

上記式において、

R<sub>1</sub> は、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub> カルボキシアルキル、フェニル、オキソ、アミノ、カルボキシ、アミド、-NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub> (式中 R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は両方 C<sub>1-6</sub> アルキルを示す)、場合によつては置換されていてもよいメチリデンを示すかまたはそれが結合している炭素原子と一緒になつて R<sub>1</sub> は 1 またはそれ以上の異種原子を含有する 5 または 6 員環を形成し、

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、同一または異なりてそして C<sub>1-6</sub> アルキルまたは C<sub>3-6</sub> アルケニルであるか

- 7 -

または -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> は 5 員環 (場合によつては窒素に隣接した酸素原子を含有していてもよい) または 6 員環を形成し、これらの環は場合によつては 1 ユニットの不飽和を含有していてもよくそして未置換であるかまたはヒドロキシ、オキソ、場合によつては置換されていてもよいメチリデン、-COR<sub>6</sub> (式中、R<sub>6</sub> は C<sub>1-6</sub> アルキル、OR<sub>7</sub> または -NHR<sub>7</sub> を示しそして R<sub>7</sub> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、アリール、アル(C<sub>1-6</sub>) アルキルを示す) または -NOR<sub>8</sub> (R<sub>8</sub> は C<sub>1-6</sub> アルキルを示す) によつて置換されており、

X は、直接的な結合、-CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>O- を示し、

Ar は、置換されたフェニル部分を示す。

ピペリジン環上のすべての位置が 1 個より多くの異なる置換基を含有する化合物を本発明の範囲に包含させることを企図するものではない。

- 9 -

- 8 -

い。当該技術に精通せし者によつて理解されるように、ピペリジン環中の窒素原子に隣接する炭素に結合したある置換基は容易に加水分解に対して感受性である。また、このような化合物も本発明から除くように企図するものである。

本明細書において使用される C<sub>1-6</sub> アルキル基またはアル(C<sub>1-6</sub>) アルキル、C<sub>1-6</sub> ヒドロキシアルキルまたは C<sub>1-6</sub> カルボキシアルキル基のアルキル部分は、直鎖状または有枝鎖状でありそして有利には C<sub>1-4</sub> アルキル例えばメチルまたはエチルである。C<sub>1-6</sub> ヒドロキシアルキル基は、例えば、ヒドロキシメチル基である。C<sub>1-6</sub> カルボキシアルキル基は、例えばメトキシカルボニルメチルである。アリール基またはアル(C<sub>1-6</sub>) アルキル基のアリール部分は、好適にはフェニルである。R<sub>1</sub> が基 -NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub> を示す場合、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、好適には独立してメチル基を示す。

- 10 -

理解されるように、 $R_1$ がそれが結合している炭素原子と一緒になつて5または6員環を形成する場合は、ピペリジン環とともにスピロ系を形成する。 $R_1$ により形成される環は、有利には、1個またはそれ以上の酸素、硫黄または窒素原子を含有しそして例えば1,3-ジチオラン、1,3-ジオキサランまたはチアゾリジンである。

アルケニル基は、直鎖状または有枝鎖状の基である。式(I)の化合物中の $R_2$ および(または) $R_3$ がアルケニル基を示す場合は、二重結合は窒素に隣接する炭素原子に結合していないことは理解されるであろう。

・場合によつては置換されていてもよいメチリデン・なる語は、当該技術における通常の置換基によつて置換されたメチリデンを包含するように企図するものである。式(I)の化合物において、メチリデン基は有利には共役系を形成す

- 11 -

解されるように、 $-NR_2R_3$ によつて形成された環が1ユニットの不飽和を含有する場合は、これは窒素原子に隣接した炭素原子に結合していない。

・置換されたフェニル部分・なる語は、当該技術において知られている1またはそれ以上の在来の置換基によつて置換されたフェニル部分を包含するように企図するものである。置換基は、場合によつては1またはそれ以上のユニットの不飽和を含有していてもよい第2の環を形成することができる。式(I)の化合物において、 $Ar$ は、有利には、1またはそれ以上の $C_{1-6}$ アルキル基または電子吸引性置換基(electron-withdrawing substituent)によつて置換されたまたは2個の隣接置換基が第2の環を形成するフェニル部分を示す。適当な電子吸引置換基は、例えば、ハロゲン(例えば弗素、塩素また

- 13 -

るように置換され得る。メチリデン二重結合と共役系を形成する適当な置換基は、例えば、ニトリル、フェニル、カルボキシルおよびアミドを包含する。また、メチリデン基は、有利には、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、フェネチルのようなアル( $C_{1-6}$ )アルキル基、ヒドロキシメチルのようなヒドロキシアルキル基、メトキシカルボニルエチルのような $C_{1-6}$ カルボキシアルキル基またはアミノカルボニルエチルのような $C_{1-6}$ アミドアルキル基によつて置換されていてもよい。

$-NR_2R_3$ が場合によつては1ユニットの不飽和を含有していてもよい置換されたまたは置換されていない5または6員環を形成する場合は、これは、例えば、置換されたまたは置換されていないピロリジン、イソキサゾリジンまたはテトラヒドロピリジン環であることができる。理

- 12 -

は奥素)、 $-CF_3$ または $-NO_2$ である。フェニル環上の2個の置換分が第2の環を形成する場合は、 $Ar$ は好ましくはナフチル例えば1-ナフチルまたは2-ナフチルを示す。 $Ar$ は、好適には、好ましくはフェニル環上のメタおよび(または)パラ位において、1またはそれ以上のハロゲン原子例えば塩素によつて置換されたフェニルを示しそして典型的には3,4-ジクロロフェニル部分である。

有利には、 $R_1$ は例えば基 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)COCH_3$ でありそしてピペリジン環の3、4または5-位において結合している場合は、 $R_1$ は更に例えば $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $-CH_2$ 、フェニル、フェニルプロピリデン、 $-CHCO_2CH_3$ 、1,3-ジオキサラン、1,3-ジチオランまたはチアゾリジンを示す。

$R_2$ および $R_3$ は、それぞれ独立してメチルの

- 14 -

ような C1-6 アルキル基を示し、または、 $-NR_2R_3$  は好ましくはピロリジンまたはテトラヒドロピロリジン環を示しそしてこの環は、場合によつては例えば  $-CO_2CH_3$  によつて、好適には  $-OH$ 、 $=CH_2$ 、 $=NOCH_3$ 、 $-CONH_2$  によつてそしてより好適には  $=O$ 、 $=CHCN$  または  $=CHCO_2CH_3$  によつて置換されていてもよい。 $-NR_2R_3$  によつて形成された環が置換されたメチリデンによつて置換されている場合は、置換基は好適には互配位にある。

$R_1$  は、好適には、C1-6 アルキル基(メチルのような)、オキソ基を示すまたはそれが結合している炭素原子と一緒になつて、 $R_1$  は 1,3-ジチオラン、1,3-ジオキサランまたはチアゾリジン環のような 1 またはそれ以上の炭素原子を含有する 5 または 6 員環を形成する。

式(I)の化合物の特に好適な群においては、 $R_1$  は 1,3-ジチオラン、1,3-ジオキサランまた

-15-

この級に包含される式(I)の好適な化合物の一群は、 $R_1$  が  $-CH_3$  を示しそして  $R_2$  がピペリジン環の 3-または 6-位において結合している化合物である。

この種類に包含される式(I)の好適な化合物の他の群は、 $R_1$  が  $=O$ 、1,3-ジオキサラン、1,3-ジチオランまたはチアゾリジンを示しそして  $R_2$  がピペリジン環の 4-位にある化合物である。

この級の化合物において、 $X$  は好適には  $-CH_2-$  を示しそして  $Ar$  は好適にはハロ置換フェニルを示す。この級に包含される特に好適な化合物は、 $Ar$  がクロロ置換フェニル、特に 3,4-ジクロロフェニルを示す化合物である。

本発明の好適な化合物は、次の化合物を包含する。

1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ]

-17-

はチアゾリジン環を示す。

式(I)の化合物において、 $R_1$  は好適にはピペリジン環の 3、4 または 6-位に結合している。

$-NR_2R_3$  は、置換されたテトラヒドロピロリジンまたはピロリジン環を示すことができるが、 $-NR_2R_3$  は好適には未置換のテトラヒドロピロリジンまたはより好適には未置換のピロリジン環を示す。 $-NR_2R_3$  が置換された環を示す場合は、置換分は好適には窒素原子に対して  $\beta$  の炭素原子に結合している。

$X$  は好適には  $-CH_2-$  を示す。

式(I)の範囲に包含される好適な級の化合物は、 $R_1$  が  $-CH_3$ 、 $=O$ 、1,3-ジオキサラン、1,3-ジチオランまたはチアゾリジンを示し、 $-NR_2R_3$  が未置換のピロリジンまたはテトラヒドロピロリジン環を示す化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。

-16-

- 2 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) - 4 - ビペリジノン、

8 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ]

- 7 - [ ( 1,2,3,6 - テトラヒドロピロリジン - 1 - イル ) メチル ] - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4.5 ] デカン

1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ]

- 3 - メチル - 2 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) ビペリジン

シス - 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ] - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) ビペリジンおよびその生理学的に許容し得る塩。

本発明の特に好適な化合物は、次の化合物を包含する。

8 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ]

- 7 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) - 1,4 - ジ

-18-

オキサ-8-アザ〔4.5〕スピロデカン

8-〔(3,4-ジクロロフェニル)アセチル〕

-7-(1-ピロリジニルメチル)-1-チア

-4,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン

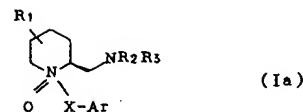
8-〔(3,4-ジクロロフェニル)アセチル〕

-7-(1-ピロリジニルメチル)-1,4-ジ

チア-8-アザスピロ〔4.5〕デカンおよびそ

の生理学的に許容し得る塩。

式(I)の化合物は、少なくとも1個のキラル中心(\*によつて式(I)において示されている)を含有しそして1より多くの立体異性体で存在することができる。本発明は、その範囲内に、すべての対映体、ジアステレオマーおよびその混合物を包含する。式(I)の化合物の好適な立体異性体は、式(Ia)によつて示されるものである。



上記式において、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、XおよびAr

は、式(I)に対して定義した通りである。本発明は、また、式(I)の化合物のすべての幾何異性体を包含する。

適当な生理学的に許容し得る塩は、普通当該技術において知られているものを包含する。生理学的に許容し得る塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩および硫酸塩のような無機酸を使用して形成される酸付加塩および例えば酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩およびスルホン酸塩のような有機酸を使用して形成される酸付加塩を包含する。薬学的に許容し得ない他の塩も式(I)の化合物の製造において有用でありそしてこれらは本発明の他の部分を

- 19 -

形成する。本発明の化合物は、適当な溶剤からの結晶化または適当な溶剤の蒸発によつて、溶剤分子との関連において容易に単離される。このような溶媒和物も本発明の範囲に包含されるよう企図するものである。

式(I)に包含される化合物は、マウスアセチルコリン苦悶試験(M.B. Tyers: Brit. J. Pharmacol. (1980年) 69巻 503~512頁)またはラット足抑圧試験のような標準実験室動物試験を使用して鎮痛活性を有することが証明された。更に、A.G. Hayes および A. Kelly (Eur. J. Pharmacol. 110巻 317~322頁(1985年))によつて記載された操作を使用してフィールド刺激ウサギ陰莖管標品(field stimulated rabbit vas deferens preparation)において試験管試験で、化合物の選択的カッパ受容体活性が証明された。その結果、本発明の化合物お

- 21 -

およびその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、依存性を引き起こす危険性の少ない鎮痛活性を示しそしてそれ故に苦痛の軽減に有用である。

本発明の化合物は、また、脳虚血から起るニューロンの損傷から保護するのに価値あるものである。これは、例えば、標準試験の両側頸動脈閉鎖モデルにおいて証明することができる。このように、本発明の化合物およびその生理学的に許容し得る塩は、また、脳虚血の作用を軽減治療するのに有用である。

従つて、本発明は、また、医薬特にカッパアゴニストが必要である病気の治療(例えば鎮痛剤としてまたは脳虚血の治療に対して)に使用される式(I)の化合物またはその生理学的に許容し得る塩を提供する。

更に他の見地においては、特にカッパ受容体

- 22 -

アゴニストの使用を必要とする病気の治療において式(I)の化合物またはその生理学的に許容し得る塩の有効量を投与することからなるヒトを包含する哺乳動物の治療方法が提供される。

理解されるように、本発明の化合物は、主に、確立した殺菌の経口に使用されるけれども、予防も含まれる。

本発明の化合物は、そのままの加工しない化合物として投与することができるけれども、活性成分を好適には薬学的処方物として存在させてもよい。活性成分は、有利には、単位投与形態で存在させてよい。

他の見地によれば、本発明は、少なくとも1つの式(I)の化合物またはその生理学的に許容し得る塩を含有しそして当該技術において通常の方法により投与のために処方された薬学的組成物を提供する。このような組成物は、好適には、

- 23 -

て製造された例えば錠剤またはカプセルの形態をとることができる。錠剤は、当該技術においてよく知られている方法によつて被投与することができる。経口投与用の液状製剤は、例えば溶液、シロップまたは懸濁液の形態をとることができる、または、製剤は、使用前に水または他の適当なベヒクルで構成される乾燥品として与えることもできる。このような液状製剤は、懸濁剤（例えばソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素添加可食脂肪）、乳化剤（例えばレシチンまたはアラビアゴム）、非水性ベヒクル（例えば、アーモンド油、油状エステルまたはエチルアルコール）および防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルまたはソルビン酸）のような薬学的に許容し得る添加剤を使用して在来の方法によつて製造することができる。

- 25 -

医薬特にヒトの医薬に使用するのに適した形態にありそして有利には1またはそれ以上の薬学的に許容し得る担体または賦形剤を使用して在来の方法で処方することができる。本発明の化合物は、有利には、経口的または非経口的投与のために処方することができる。

経口的投与の場合は、薬学的組成物は、例えば、結合剤（例えば予備ゼラチン化したとうもろこし澱粉、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（例えばラクトース、微小結晶性セルロースまたは磷酸カルシウム）、潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）、崩壊剤（例えばジャガイモ澱粉またはナトリウムスターチグリコレート）または湿潤剤（例えば硫酸ラウリルナトリウム）のような薬学的に許容し得る賦形剤を使用して在来の方法によつ

- 24 -

本発明の化合物は、注射好適には静脈内または皮下注射によつて、例えば、濃縮塊注射または連続注入によつて非経口的投与用に処方することができる。化合物を連続静脈内注入によつて投与する場合は、これは有利には濃縮塊注射後になされる。注射用の処方は、単位投与形態例えば防腐剤を添加したアンプルまたはバイアル容器中の単位投与形態で与えることができる。

組成物は、油性または水性ベヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形態をとることができる、そして懸濁剤、安定剤および（または）分散剤のような処方剤を含有することができる。また、活性成分は、使用前に適当なベヒクル例えば滅菌した発熱性物質を含有していない水で構成される粉末状の形態にあつてもよい。

理解されるように、投与される正確な投与量は、患者の年齢および状態、使用される特定の

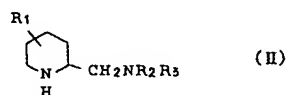
- 26 -

化合物および投与の頻度および方法によつてきまつてくる。化合物は、単一のまたは分割された投与量で投与することができそして例えば1日につき1回またはそれ以上例えば1~4回投与することができる。

苦痛の軽減または脳虚血の治療に対する本発明の化合物の投与量は、1日につき、体重1Kg当り0.01~100mg、好適には体重1Kg当り0.01~10mgそしてもつとも好適には体重1Kg当り0.1~10mgである。

本発明は、また、カップ受容体アゴニストを必要とする病気の治療用医薬の製造に対する式(I)の化合物またはその生理学的に許容し得る塩の使用を提供する。

本発明の他の見地によれば、式(I)の化合物およびその生理学的に許容し得る塩は、以下に述べる一般的方法によつて製造することができる。



の化合物を基-COXA<sub>r</sub>を導入するのに役立つ試薬と反応させることによつて製造することができる。

このように、例えば、式(I)の化合物は、式(II)の化合物を酸ArXCO<sub>2</sub>Hまたはそれに相当するアシル化剤またはその塩と反応させることによつて製造することができる。

有利に使用することのできる酸ArXCO<sub>2</sub>Hに相当する適当なアシル化剤は、例えば酸ハロゲン化物(例えば酸塩化物)、アルキルエステル(例えばメチルまたはエチルエステル)および混合無水物を包含する。このようなアシル化剤は、有利には、在来の方法によつて酸それ自体から製造することができる。

以下の方法において、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、XおよびArは、別に説明しない限りは、式(I)に対して定義した通りである。

理解されるように、以下に示す式(I)の化合物の製造方法において、望ましくない副反応を防止するために分子中の1またはそれ以上の感受性基を保護することが必要であるかまたは望ましい。このように、以下に記載した方法の何れかの方法の後に、本発明の化合物の保護された誘導体を脱保護する反応工程が必要である。保護および脱保護は、例えば "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene (John Wiley & Sons, 1981年)に記載されている在来の操作を使用して行うことができる。

1つの一般的方法(IV)によれば、式(I)の化合物は、式(II)

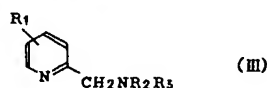
式(II)の化合物と酸ArXCO<sub>2</sub>Hとの反応は、望ましくは、適当な反応媒質中でそして-50~+50℃の温度好適には室温で、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジフェニルホスホリルアジドのような結合剤の存在下において行われる。反応は、エーテル(例えばテトラヒドロフラン)、ハロアルカン(例えばジクロロメタン)、ニトリル(例えばアセトニトリル)、アミド(例えばジメチルホルムアミド)またはこれらの混合物のような適当な反応媒質中で行うことができる。

式(II)の化合物と酸ArXCO<sub>2</sub>Hに相当するアシル化剤との反応は、有利には、上述した反応条件を使用しそして場合によつては塩基の存在下において行うことができる。使用し得る適当な塩基は、例えば、ピリジンまたはトリエチルアミンのような有機塩基または炭酸カルシウムまた



は重炭酸ナトリウムのような無機塩基を包含する。

式(Ⅲ)の化合物は、例えば、標準条件を使用した還元次いで標準の相互変換方法を使用した式(Ⅳ)（但し、 $R_1$ は一般的定義による1つの意義を有す）の化合物の式(Ⅳ)（但し、 $R_1$ は他の意義を有す）の化合物への変換によつて式(Ⅲ)



の化合物から製造することができる。

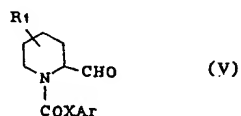
還元は有利には、水素およびパラジウム、ラネーニッケル、白金、酸化白金またはロジウムのような金属触媒（これは例えば炭素またはアルミナ上に支持されていてもよい）の存在下において実施することができる。

式(Ⅲ)の化合物は、既知化合物であるかまた

- 31 -

ボン酸（またはそれに相当するアシル化誘導体）から製造することができる。出発酸は、有利には、例えば相当するテトラヒドロピリジンまたはピリジン誘導体の還元によつて製造することができる。

他の一般的方法(Ⅳ)によれば、式(Ⅳ)の化合物は、適当な還元剤の存在下におけるアミン  $R_2R_3NH$  による式(V)



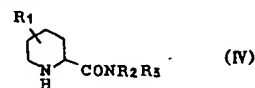
の化合物の還元的アミノ化によつて製造することができる。

還元は、適当な溶剤中例えばメタノールのようなアルコール中でそして適当な温度有利には室温でアルカリ金属またはアルカリ土類金属の還元剤またはシアノ還元剤（例えばナ

- 33 -

は在来の方法によつて既知化合物から製造することができる。

また、式(Ⅳ)の化合物は、テトラヒドロフランのような溶剤中において適当な還元剤例えば水素化アルミニウムリチウムのような金属水素化物を使用する還元によつて、式(Ⅳ)



の化合物から製造することができる。適当である場合は、基 $R_1$ は、式(Ⅳ)の相当する化合物を与える反応の前に、保護することができる。このように、例えば、オキソ基は、スピロ環状ケタール例えば1,3-ジオキサラン基として保護することができる。

式(Ⅳ)の化合物は、前述した方法によるアミン  $HNR_2R_3$  との反応によつて、例えば適当なカル

- 32 -

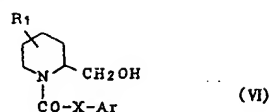
トリウムの還元剤またはシアノ還元剤（例えば水素化ナトリウム）を使用して行うことができる。反応は、場合によつては、酢酸のような酸の存在下において進行することができる。

このようにする代りに、還元は、例えば、ラネーニッケル、白金、酸化白金、パラジウムまたはロジウムのような金属触媒（これは例えば炭素上に支持されていてもよい）の存在下において水素を使用して接触的に行うことができる。反応は、有利には、アルコール（例えばエタノール）、アミド（例えばジメチルホルムアミド）、エーテル（例えばテトラヒドロフラン）などのような適当な溶剤中でそして適当な温度で実施することができる。

式(V)の化合物は、例えば、在来の方法した酸化によつて、例えば、適当な溶剤例えばピリジン中で三酸化クロムのような酸化剤を使用した

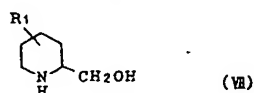
- 34 -

酸化によつて式(VI)



の化合物から製造することができる。

式(VI)の化合物は、前記の一般的方法(A)に対して記載した方法と同様な方法によつて式(VII)



の相当する1-未置換ピペリジンから製造することができる。式(VII)の化合物は、既知であるかまたは在来方法によつて既知化合物から製造することができる。

更に一般的方法(C)によれば、本発明の式(I)の化合物は、在来の方法を使用して本発明の他の化合物に変換することができる。理解される

- 35 -

カリウムモープトキシドのようなアルカリ金属のアルコキシドまたはロブチルリチウムのようなアルカリリチウムを包含する。反応は、有利には、エーテル例えばテトラヒドロフランのような溶剤中においてそして-70~+50°の温度で実施することができる。

R1がピペリジン核の3-位におけるトランスアミノ基を示す式(I)の化合物は、アジド形成によつて、例えば、テトラヒドロフランのような溶剤中ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンの存在下におけるアジド(例えばジフェニルホスホリルアジド)との反応および次の還元によつて適当なアルコールから製造することができる。使用することのできる適当な還元剤は、例えば水素化アルミニウムリチウムまたは亜鉛-オルトリン酸二水素カリウムを包含する。

- 37 -

ように、式(I)の化合物が分子中の1より多くの位置に同一の置換基を含有する場合は、一般的方法(C)は、一般式(I)に含まれる他の置換基への何れか一方または両方の置換基の変換を包含する。

方法(C)の一実施態様によれば、分子の1またはそれ以上の位置にオキシ基を含有する式(I)の化合物は、適当なウィテツヒ試薬(Wittig reagent)例えばホスホネート(トリメチルホスホノアセテートのような)または適当なトリアリールホスホニウム塩(メチルトリフェニルホスホニウムブロマイド)を塩基と反応させることにより製造されたホスホランとの反応によつて相当する場合によつては置換されたメチリデン誘導体に変換することができる。使用し得る適当な塩基は、例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属の水素化物、ナトリウムまたは

- 36 -

R1が基NR4COR5を示す式(I)の化合物は、一般的方法(B)の方法による適当なアミンR4NH2による還元的アミノ化次いで在来のアシル化操作によつて例えば一般的方法(A)によるピペリジンのような塩基の存在下における適当な酸無水物との反応によつてアシル部分-COR5を導入することにより、相当するオキシ誘導体から製造することができる。

分子の1またはそれ以上の位置にヒドロキシ基を含有する式(I)の化合物は、有利には、適当な溶剤例えばアルコール(エタノールのような)、炭化水素(トルエンのような)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタンのような)またはエーテル(テトラヒドロフランのような)中においてアルカリ金属の水素化物またはシアノ水素化物(例えば水素化ナトリウム)または金属水素化物(例えば水素化アルミニウムジイソ

- 38 -

ブチルまたは水素化アルミニウムリチウム)の  
ような適当な還元剤を使用して相当するオキシ  
化合物を還元することによつて製造することが  
できる。水素化アルミニウム、ジイソブチルを  
2,6-ジ第3級ブチル-4-メチルフェノール  
で処理することによつて製造されたもののよう  
な立体的にかさばつた還元剤を使用してR<sub>1</sub>がピ  
ペリジンの4-位に結合したヒドロキシ基を示  
す式(I)の化合物に対して還元を行う場合は、シ  
ス異性体が有利に得られる。

1 またはそれ以上のオキシ基を含有する式(II)  
の化合物は、有利には低温度でジクロロメタン  
のような溶剤中で適当な酸化剤例えばジメチル  
スルホキシドとの酸無水物または酸クロライド  
複合体(塩化オキサリル-ジメチルスルホキシ  
ドのような)を使用して相当するアルコールを  
酸化し次いでトリエチルアミンのような塩基で

- 39 -

ることができる。

分子の1またはそれ以上の位置におけるアミ  
ド置換分は、前述した一般的方法(IV)により式(II)  
の相当するカルボキシ置換化合物から製造する  
ことができる。

反応順序における最後の主な工程として使用  
されると同様に、前述した一般的方法は、式(II)  
の化合物の製造における中間段階において、所  
望の基を導入するために使用することもある。こ  
のように、例えば、本発明の化合物のピペリ  
ジン核の2-位における必要な基は、-COXAr  
部分を導入するアシル化の前または後に導入す  
ることができる。理解されるように、反応の順  
序は、反応条件が最終生成物に必要な分子  
中に存在する基に影響を与えないように選定さ  
れる。

前述した一般的方法は、個々の立体異性体ま

- 41 -

処理することによつて製造することができる。

R<sub>1</sub>がオキシ基を示す式(II)の化合物は、また、在  
来方法を使用した相当する1,3-ジオキソラン  
誘導体の加水分解によつて例えば還流までの適  
当な温度で稀硫酸のような酸の存在下において  
アセトンのようなケトンと反応させることによ  
つても製造することができる。

オキシム置換基を含有する式(II)の化合物は、  
有利には、在来のオキシム形成操作によつて、  
例えば、有利には室温でピリジンのような適当  
な溶剤中で適当なアミン R<sub>2</sub>ONH<sub>2</sub> と反応させるこ  
とによつて相当するオキシム誘導体から製造する  
ことができる。

1,3-ジチオランまたはチアゾリジン置換基  
を含有する式(II)の化合物は、有利には、適当な  
チオールまたはジチオールを使用した在来の縮  
合によつて、相当するオキシム置換基から製造す

- 40 -

たは立体異性体の混合物として一般式(II)の生成  
物を与える。ジアステレオアイソマーは、在来  
の方法例えばクロマトグラフィーによつて全体  
の合成中の何れかの有利な時点で分離すること  
ができる。特定の対準体は、在来の方法を使用  
することによつて全体の合成中の何れかの有利  
な時点におけるラセミ混合物の分割によつて得  
ることができる。例えば、\* E. L. Eliel による  
"Stereochemistry of Carbon Compounds" (Mc-  
Graw Hill, 1962)を参照されたい。

本発明の化合物を塩として単離することが望  
ましい場合は、これは、在来の方法によつて、  
例えばエーテル(例えばジエチルエーテル)、  
ニトリル(例えばアセトニトリル)、ケトン  
(例えばアセトン)、ハロゲン化炭化水素(例  
えばジクロロメタン)またはエステル(例えば  
酢酸エチル)のような適当な溶剤中で酸または

- 42 -

塩基で処理することによつて形成することができ。塩は、また、在来の方法を使用して1つの塩を他の塩に変換することによつて形成することもできる。

式(I)の化合物の溶媒和物は、有利には適当な溶剤からの結晶化または再結晶によつて製造される。

本発明を、更に以下の実施例によつて説明する。

温度は、すべて℃である。クロマトグラフィー処理は、別に説明する場合を除いては、シリカゲル(Merck、7729)を使用した在来の方法でまたはシリカ(Merck 9385)上のフラッシュユカラムクロマトグラフィーおよびシリカ上の薄層クロマトグラフィー(T.L.C.)によつて実施した。乾燥は、別に説明しない限りは、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による乾燥を意味する。

- 43 -

しそして22℃で1時間攪拌する。溶液を酢酸エチル(100ml)、水(40ml)でうすめ次に水性相を分離する。有機相を、飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離剤として酢酸エチル-ヘキサン(1:1)を使用してクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物(2.97g)を得た。

分析値( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ に対する)

計算値: C 62.3 H 5.25 N 4.85%

実測値: C 61.85 H 5.25 N 4.9%

(II) 2-メチル1-(フェニルメチル)4-オキソ-1,2-ピペリジンジカルボキシレート

工程(I)の生成物(2.98g)、トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロライド(48mg)およびジメチルフェニルシラン(17ml)の混合物を、窒素下反応びん中で50℃で3時間攪拌し次に真空蒸発して油(4.2g)を得る。こ

- 45 -

#### 実施例 1

8-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-7-(1-ピロリジニルメチル)-1,4-ジオキサ-8-アザ[4.5]スピロデカン塩酸塩

(I) 2-メチル1-(フェニルメチル)3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2(2H)-ピリジンジカルボキシレート

ベンゼン(100ml)中のメチルグリオキシレート(1.92g)および(フェニルメチル)(トリフェニルホスホラニリデン)カルバメート(6.00g)の溶液を、窒素下で1時間蒸流下で攪拌する。ベンゼン(40ml)中の1-メトキシ-3-トリメチルシリルオキシブタジエン(5.00g)の溶液を加えそして得られた溶液を、窒素下で18時間蒸流下で攪拌する。ベンゼンを真空蒸発しそして残留物をテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、1M塩酸(10ml)で処理

- 44 -

の油を、アセトニトリル(65ml)に溶解しそして40%水性非化水素(1ml、20ミリモル)をポリプロピレン容器中の溶液に加える。混合物を、窒素で18時間放置し次に溶液を飽和水性重炭酸ナトリウム(80ml)に添加する。2時間攪拌した後、エーテル(50ml)を加えそして層を分離する。水性層をエーテル(2×50ml)で再抽出しそして合した有機溶液を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し次に蒸発して油(4.2g)を得る。この油を溶離剤としてエーテル-ヘキサン(9:1)を使用してシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによつて精製して油として標記化合物(1.62g)を得た。T.L.C. シリカ/エーテル-ヘキサン(9:1)  $R_f$  0.26。

(II) 7-メチル8-(フェニルメチル)1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,8-ジカルボキシレート

- 45 -

4-トルエンスルホン酸(0.2g)を含有するベンゼン(100ml)中の工程(i)の生成物(5.06g)および1,2-エタンジオール(106ml)の溶液を、4 Å分子ふるいを充填したジックスレーカップ下で4時間還流温度で攪拌する。反応混合物を、22°に冷却し、2N炭酸ナトリウム(2×20ml)、水(20ml)で洗浄し次に乾燥する。ベンゼン溶液を真空蒸発して油として標記化合物(5.75g)を得た。

分析値(C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>に対する)

計算値: C 60.9 H 6.3 N 4.2%

実測値: C 60.55 H 6.35 N 4.4%

(iv) メチル1,4-ジオキサ-8-アザスピロ

[4.5]デカン-7-カルボキシレート

酢酸エチル(6.0ml)中の工程(iii)の生成物(5.50g)の溶液を、10%パラジウム付炭素(0.50g)上で4時間水素添加する。触媒を除去しそ

-47-

(v) 7-(1-ピロリジニルメチル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

乾燥テトラヒドロフラン(7.5ml)中の工程(iv)の生成物(7.12g)の溶液を、窒素下で、乾燥テトラヒドロフラン(15ml)中の水素化アルミニウムリチウム(全体で3.63g)の攪拌懸濁液に滴加する。混合物を、19時間加熱還流し、1時間冷却しそして水(5ml)を注意深く滴加する。次に、更に水(10ml)および水性水酸化ナトリウム(2N、5ml)次いでクロロホルム(25ml)を加える。不溶性物質を除去し、クロロホルムで十分洗浄しそして有機層を分離する。水性層をクロロホルム(2×25ml)で再抽出しそして合した有機溶液を乾燥し次に蒸発して油として粗製の標記化合物(750mg)を得た。この油を、溶離剤としてエーテル-メタノール(19:1)を使用して中性活性Iアルミナ(Type UGL、

して有機物を真空蒸発して油として標記化合物(3.0g)を得た。

分析値(C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>に対する)

計算値: C 53.7 H 7.5 N 4.95%

実測値: C 53.35 H 7.7 N 4.95%

(v) 1-[(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)カルボニル]ピロリジン

工程(iv)の生成物(0.887g)およびピロリジン(2.2ml)の混合物を、オートクレーブ中で150℃で2時間加熱し、室温に冷却しそして蒸発乾燥して油(1.27g)を得る。これを、溶離剤としてクロロホルム-メタノール(9:1)を使用してフラクションクロマトグラフィーにより精製して油を得た。この油を放置により結晶化させて融点72.5~74.5°の固体として標記化合物(841mg)を得た。

-48-

2.25g)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して油として標記化合物(287mg)を得た。

T.L.C. アルミナ/エーテル-メタノール(19:

1) R<sub>f</sub> 0.30

(vi) 8-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-7-(1-ピロリジニルメチル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩

温かい乾燥アセトニトリル(2.2ml)中の1,1'-カルボニルジイミダゾール(200mg)の溶液を、乾燥窒素下で乾燥アセトニトリル(4.2ml)中の3,4-ジクロロフェニル酢酸(240mg)の溶液に加えそして混合物を室温で1時間攪拌する。乾燥アセトニトリル(2ml)中の工程(vi)の生成物(250mg)の溶液を加える。攪拌を更に4時間つづけそして反応混合物を真空蒸発する。

-50-

-49-

残留物を、クロロホルム(25ml)と水性炭酸ナトリウム(2N、12ml)との間に分配しそしてクロロホルム層を水性炭酸ナトリウム(2N、12ml)および水(2×12ml)で洗浄し、乾燥し次に蒸発乾燥して油(580g)を得た。溶離剤としてジクロロメタン-メタノール(9:1)を使用してフラツシクロマトグラフィーにより精製することによつて、油として標記化合物の遊離塩基(347g)を得た。遊離塩基の一部(289g)をエーテル(10ml)-メタノール(4ml)の混合物に溶解しそしてエーテル性塩化水素を加えて融点139~141°の固体として標記化合物(250g)を得た。

分析値(C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.75H<sub>2</sub>O に対する)

計算値: C 51.85 H 6.20 N 6.05%

実測値: C 52.15 H 6.20 N 5.95%

#### 実施例 2

アンモニア(150:8:1) R<sub>f</sub> 0.25。

(II) 7-[1-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

乾燥テトラヒドロフラン(2.5ml)中の工程(I)の生成物(230g)の溶液を、乾燥窒素下で乾燥テトラヒドロフラン(6ml)中の水素化アルミニウムリチウム(115g)の撹拌懸濁液に滴加(5分)する。室温における窒素下での撹拌を30分づつせして次に混合物を17時間加熱還流し次に室温に冷却する。水(2ml)を、窒素下で冷却混合物に注意深く滴加して過剰の試薬の反応をとめる。更に、水(4ml)および水性水酸化ナトリウム(2N、2ml)次いでクロロホルム(10ml)を加える。混合物をゆ過し次にゆ液層を分離する。水性層を更にクロロホルム(20ml)で抽出しそしてクロロホルム溶液を合

8-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-7-[1-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩

(I) 1-[1-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル)カルボニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

実施例1の工程(I)の生成物(1g)および1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(2.8ml)の混合物を、反応びん中で150℃で2時間加熱する。冷却後、混合物を真空蒸発しそして固体の残留物(800g)を、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:10:1)を使用して、フラツシクロマトグラフィーによつて精製して油として標記化合物(260g)を得る。

T.L.C. シリカ、ジクロロメタン/メタノール/

し、乾燥し次に蒸発して油として標記化合物(230g)を得た。

T.L.C. アルミナ/エーテル-メタノール(19:1) R<sub>f</sub> 0.36

(III) 8-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-7-[1-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩  
温かい乾燥アセトニトリル(1.8ml)中の1,1'-カルボニルジイミダゾール(162g)の溶液を、窒素下で、乾燥アセトニトリル(3.4ml)中の3,4-ジクロロフェニル酢酸の溶液に加える。室温で1時間撹拌した後、乾燥アセトニトリル(1.6ml)中の工程(I)の生成物(214g)の溶液を混合物に加える。得られた混合物を窒素下として室温で4時間撹拌し次に24時間放置する。溶剤を真空除去しそして残留物をクロロホルム

(20 ml)と水性炭酸ナトリウム(1M、10 ml)との間に分配する。クロロホルム溶液を、水性炭酸ナトリウム(1M、10 ml)および水(2×10 ml)で洗浄し、乾燥し次に蒸発して油(430 mg)を得る。これを、溶離剤としてはじめにジクロロメタン-エタノール(39:1)次にジクロロメタン-メタノール(19:1)を使用してクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物の遊離塩基(237 mg)を得た。油を、エーテル(5 ml)-酢酸エチル(5 ml)の混合物に溶解しそしてエーテル性塩化水素を加えて融点185~187°の固体として標記化合物(173 mg)を得た。

分析値(C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>C<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl に対する)

計算値: C 54.60 H 5.90 N 6.05%

実測値: C 54.45 H 5.85 N 5.80%

実施例 3

- 55 -

ム(2M、400 ml)に加えて生成物をジエチルエーテル(2×200 ml)で抽出する。エーテル抽出液を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し次に蒸発して油状残留物(14 g)を得る。これを、蒸留によつて精製して無色の油として標記化合物(3.7 g)を得る。沸点112~113°(20 mmHg)。

(II) メチル 2-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジンカルボキシレート

0~5°の乾燥クロロホルム(20 ml)中の工程(I)の生成物の溶液を、乾燥クロロホルム(100 ml)中の80% m-クロロパーオキシ安息香酸(8.3 g)の溶液で20分にわたり処理する。混合物を、周囲温度で18時間攪拌し次に水(50 ml)に注加する。有機溶液を0.5M水性酸性亜硫酸ナトリウム、水性炭酸ナトリウム(2M、100 ml)で洗浄し、乾燥し次に蒸発して固体残留物(7 g)を得、これを酢酸無水物(15 ml)に溶

- 57 -

シス-メチル 1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ピペリジンカルボキシレートマレエート(1:1)

(II) メチル 2-メチル-4-ピリジンカルボキシレート

水(3.4 g)中の過マンガン酸カリウム(52.2 g)および2,4-ルチジン(1.65 g)の溶液を、55~65°で18時間および60~65°で10時間加熱する。反応混合物を、伊過しそして無色の伊液を真空蒸発する。濃硫酸(50 ml)を加えて次に溶剤を真空除去する。固体をトルエン(50 ml)およびメタノール(50 ml)の混合物に懸濁しそして再蒸発してペーストを得る。残留物をメタノール(150 ml)および濃硫酸(15 ml)で処理し、16時間加熱還流し次に溶剤を真空除去する。残留物を、注意深く水性炭酸ナトリウ

- 56 -

解しそして100°で4時間加熱する。溶剤を真空除去して油を得、これをメタノール(50 ml)に溶解しそして濃硫酸(5 ml)で処理する。混合物を4時間加熱還流しそして次に溶剤を真空除去する。残留物を注意深く炭酸ナトリウム水溶液(2M、400 ml)に加えて次にジクロロメタン(2×150 ml)で抽出する。有機抽出液を乾燥しそして蒸発して残留物(6 g)を得、これを、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:8:1)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粗生成物(2.3 g)を得る。これを更に蒸留(Kugelrohr 沸点100°/10 mmHg)によつて精製して融点68~69°の固体として標記化合物(1.85 g)を得た。

(III) メチル 2-(クロロメチル)-4-ピリジンカルボキシレート

酢酸メチル(5 ml)中の工程(II)の生成物の溶

- 58 -

液を、エーテル性塩化水素(5 ml)で処理する。得られた固体を伊通によつて集めそして0~5°の塩化チオニル(7.5 ml)に加える。混合物を0~5°で3時間それから周囲温度で1時間攪拌する。ジエチルエーテル(100 ml)を加えそして得られた固体を伊通によつて集めそしてジエチルエーテル(2×50 ml)で洗浄して固体として標記化合物(1.7 g)を得る。

T.L.C. シリカ/ジクロロメタン/メタノール/アンモニア 75:10:2 R<sub>f</sub> 0.8

(vi) メチル 2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ビペリジンカルボキシレート

-50°の乾燥ジクロロメタン(50 ml)中の工程(iii)の生成物(1.6 g)の溶液を、トリエチルアミン(10.7 ml)で処理しそして混合物を5分攪拌する。乾燥ジクロロメタン(30 ml)中のピロリジン(128 ml)の予め冷却した溶液を-60°で加えそして混合

-59-

物を伊通しそして伊液を真空蒸発する。残留物(0.1 g)を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:10:2)を使用してフラツシクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物(0.018 g)を得た。

T.L.C. (シリカ/ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(75:10:2)) R<sub>f</sub> 0.6

(vii) シス-メチル 1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ビペリジンカルボキシレートマレエート(1:1)

1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.83 g)を、乾燥ジクロロメタン(20 ml)中の3,4-ジクロロフェニル酢酸(0.6 g)の溶液に加えそして混合物を周囲温度で15時間攪拌する。乾燥ジクロロメタン(2 ml)中の工程(vi)の生成物の溶液を加えそして攪拌を周囲温度で20時間つ

-61-

物を-60°で1時間そして周囲温度で72時間攪拌する。混合物を水性炭酸ナトリウム(1M、50 ml)に注加しそして生成物をジクロロメタン(50 ml)で抽出する。有機溶液を乾燥しそして蒸発して油状残留物(1.7 g)を得る。これを溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:10:1)を使用してフラツシクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物(0.3 g)を得た。

分析値(C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する)

計算値: C 65.43 H 7.32 N 12.72%

実測値: C 65.37 H 7.34 N 12.69%

(viii) メチル 2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ビペリジンカルボキシレート

エタノール(2 ml)の工程(vii)の生成物(50 mg)の溶液を、5%ロジウム付炭素(35 mg)上で70 psi および70°で14時間水素添加する。混合

-60-

づける。混合物を水性炭酸ナトリウム(2M、50 ml)で洗浄し、乾燥しそして真空蒸発する。メタノール(50 ml)中の残留物(1.2 g)の溶液を、過硫酸(0.3 ml)で処理しそして混合物を4時間加熱還流する。溶剤を蒸発しそして残留物を水性炭酸ナトリウム(2M、20 ml)で塩基性となしそしてジクロロメタン(2×50 ml)で抽出する。有機溶液を、乾燥し、伊通し次に蒸発して油状残留物を得、次に、これを溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:8:1)を使用してフラツシクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物(0.62 g)を得た。遊離塩基の試料(0.1 g)を、酢酸エチル(5 ml)に溶解しそしてマレイン酸(0.025 g)で処理する。得られた固体を酢酸メチル(5 ml)から結晶化させて融点106~108°を有する固体として標記化合物(0.076 g)を得

-62-



た。

分析値 ( $C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  に対する)

計算値: C 54.45 H 5.71 N 5.29%

実測値: C 54.37 H 5.73 N 5.13%

#### 実施例 4

トランス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノール塩酸塩

(i) 2-(ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノール

水酢酸(120ml)中の2-(ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノール(210g)および酸化白金(10g)の混合物を、70 psi および室温で20時間水素添加する。更に、酸化白金(10g)を加えて水素添加を70 psi で更に24時間つづける。反応混合物を濾過し、合した濾液を真空濃縮し次に残留物を水(200ml)に溶

- 63 -

ン中の工程(i)の生成物(40g、トランス:シス異性体の60:40混合物)の溶液を加える。この溶液を窒素下で16時間撹拌し次に真空濃縮する。ジクロロメタンからジクロロメタン:メタノール(9:1)への段階的溶離を使用してUGIアルミナ(直径10mm、長さ20cm)上で残留物をカラムクロマトグラフィー処理して、極性物質を除去する。得られた混合物を、塩酸塩に変換しそして酢酸エチル:メタノール(1:2)から結晶化させる。母液を濃縮しそして残留物を同じ溶剤から結晶化させる。この第2の再結晶化からの母液は、濃縮によつて無定形の固体として標記化合物(28g)を与える。融点115~120°。このものは、HPLCによつて判るようにトランス:シス異性体の93:7混合物を含有している。

分析値 ( $C_{16}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.57H_2O$  に対する)

- 65 -

解する。この溶液を5M塩酸でpH1に酸性化し次にジクロロメタン(2×70ml)で洗浄する。次に水性層を、5M水性水酸化ナトリウムで塩基性(pH14)にしそしてジクロロメタン(3×70ml)で抽出する。合した抽出液を、2M水性水酸化ナトリウム(50ml)および水(50ml)で洗浄し、乾燥し次に真空濃縮して油を得る。この粗生成物を、減圧蒸留(Kugelrohr over, 140°, 0.8mmHg)して融点45~50°のワックス状固体として標記化合物(617g)を得た。

(ii) トランス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノール塩酸塩

乾燥テトラヒドロフラン(60ml)中の3,4-ジクロロフェニル酢酸(4.45g)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(4.16g)の溶液を、室温で20分撹拌し次に乾燥テトラヒドロフラ

- 64 -

計算値: C 51.71 H 6.02 N 6.70%

実測値: C 51.71 H 6.35 N 6.62%

#### 実施例 5

シス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノール塩酸塩

実施例4で得られた結晶性物質を、遊離塩基(17g)に変換する。この混合物を、溶離剤としてジクロロメタン:メタノール(40:1)を使用してUGIアルミナ(長さ6", 直径2.5")上でカラムクロマトグラフィー処理すると、2つの成分の分離性はよくないが早い移動相から少量の分離異性体(260mg)を得ることが出来た。このフラクションを融点255~260°(分解)の無定形の固体としての標記化合物(280mg)に変換する。このものは、HPLCによつて判るようにシス:トランス異性体の98:2混合物を含有

- 66 -

有する。

分析値 ( $C_{16}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$  に対する)

計算値: C 53.0 H 6.18 N 6.87%

実測値: C 53.0 H 6.28 N 7.26%

#### 実施例 6

1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ]  
- 3 - メチル - 2 - ( 1 - ピロリジニルメチル )  
ピペリジンマレエート (1:1)

(I) シス - 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル )  
アセチル ] - 3 - メチル - 2 - ビペリジン  
メタノール

乾燥テトラヒドロフラン (30ml) 中の 3,4 -  
ジクロロフェニル酢酸 (182g) および 1,1' -  
カルボニルジイミダゾール (170g) の溶液を、  
窒素下において室温で 20 分搅拌する。次に、  
乾燥テトラヒドロフラン (10ml) 中の シス - 3  
- メチル - 2 - ビペリジンメタノール (115g)

- 67 -

える。更に 1 時間搅拌した後、反応混合物を乾  
燥エーテル (1000ml) に注加する。得られた混  
合物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  として溶液を濃縮して固体を得  
る。この粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル:  
ヘキサン (1:1) の混合物を使用して、フラクシ  
ュクロマトグラフィーにより精製して固体とし  
て標記化合物 (127g) を得る。融点  $97 \sim 98^\circ$ 。  
(II) 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチ  
ル ] - 3 - メチル - 2 - ( 1 - ピロリジニ  
ルメチル ) ビペリジンマレエート (1:1)

乾燥メタノール (5 ml) 中の工程 (I) の生成物  
(105g) の溶液を、窒素下室温で、ピロリジ  
ン (1.43g, 1.68ml)、5M メタノール性塩化水  
素 (3 ml) および活性化分子ふるい (3 Å) の搅  
拌混合物に加える。得られた混合物を 15 分搅  
拌しそして次にシアノ酸水素化ナトリウム (230  
mg) を少量ずつ添加する。搅拌を 5 日間つづけ

- 69 -

の溶液を加えそして搅拌を 16 時間つづけその  
後反応混合物を真空濃縮する。残留物をジクロ  
ロメタン (50ml) に溶解しそしてこの溶液を  
2M 塩酸 (50ml) および飽和水性炭酸水素ナト  
リウム (20ml) で洗浄し、乾燥し次に真空濃縮  
して固体を得る。この粗生成物を、酢酸エチル:  
メタノールから結晶化させて融点  $161 \sim 162^\circ$   
の針状品として異性体的に純粋な標記化合物  
(169g) を得た。

(II) シス - 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル )  
アセチル ] - 3 - メチル - 2 - ビペリジン  
カルボキスアルデヒド

乾燥三酸化クロム (288g) を、窒素下室温  
で、乾燥ジクロロメタン (40ml) 中の乾燥した  
蒸留ピロリジン (4.6ml) の搅拌溶液に少量ずつ加  
える。搅拌を 30 分つづけ、その後、ジクロ  
ロメタン (40ml) 中の工程 (I) の生成物の溶液を加

- 68 -

そして次に反応混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ として残留物を  
メタノールで洗浄する。合した $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を、真空濃  
縮しそして残留物をジクロロメタン (50ml) に  
溶解する。この溶液を、飽和水性炭酸ナトリウ  
ム (50ml) および水 (50ml) で洗浄し、乾燥し  
次に真空濃縮して油を得る。粗生成物を、溶離  
剤として酢酸エチル:ヘキサン (1:1) を使用し  
て UG1 アルミナ (6" x 2") 上のカラムクロマト  
グラフィーにより精製して標記化合物 (350mg)  
を得た。この化合物は、融点  $190 \sim 191^\circ$  のマ  
レイン酸塩として単離した。

分析値 ( $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O \cdot C_4H_4O_4$  に対する)

計算値: C 56.91 H 6.23 N 5.77%

実測値: C 57.22 H 6.59 N 5.72%

#### 実施例 7

トランス - 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル )  
アセチル ] - 2 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ]

- 70 -

## - 3 - ビペリジノール塩酸塩

## (II) トランス-2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-ビペリジノール

水酢酸(75ml)中の2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-ビペリジノール(10.0g)および酸化白金(0.5g)の混合物を、70 psi および室温で72時間水素添加する。反応混合物をろ過しそして残留物を酢酸(200ml)で洗浄する。合した溶液を、真空濃縮しそして残留物をジクロロメタン(2×50ml)で洗浄し次に5M水性水酸化ナトリウムで塩基性にしそしてジクロロメタン(4×70ml)で抽出する。合した抽出液を乾燥しそして真空濃縮して油(1.8g)を得る。この油を上記実験からの粗生成物(1.5g)と合しそして減圧蒸留(Kugelrohr, 155°, 2 mbar)して融点50~60°のワックス状固体として標記化合物(3.2g)を得た。

- 71 -

塩を沈殿させる。これを酢酸エチル/メタノールから結晶化させて融点185~186°の結晶性固体として標記化合物(0.42g)を得た。

分析値(C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl に対する)

計算値: C 50.3 H 6.07 N 7.34%

実測値: C 50.0 H 5.98 N 7.21%

## 実施例 8

## 1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ビペリジノン塩酸塩

アセトン(120ml)および希硫酸(0.25M, 60ml)中の遊離塩基としての実施例1の生成物(2g)の溶液を、40時間還流下で撹拌する。アセトンを真空除去しそして水性残留物をエーテル(3×50ml)で洗浄し、水性炭酸ナトリウム(1M, 30ml)で塩基性となしそして酢酸エチル(3×50ml)で抽出する。合した酢酸

- 73 -

## (8) トランス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-ビペリジノール塩酸塩

乾燥テトラヒドロフラン(30ml)中の3,4-ジクロロフェニル酢酸(2.59g)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(2.42g)の溶液を、窒素下室温で20分撹拌する。乾燥テトラヒドロフラン(10ml)中の工程(I)からの生成物(2.0g)の溶液を、加えそして撹拌を16時間づつ次に反応混合物を真空濃縮する。残留物を、ジクロロメタン/メタノール(98:2)からジクロロメタン/メタノール(9:1)への段階的溶離を使用してUGI アルミナ(直径2.5"×8")上のカラムクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物の遊離塩基(2.7g)を得た。この油を、乾燥ジエチルエーテル(200ml)に溶解しそしてエーテル性塩化水素で処理して塩酸

- 72 -

エチル抽出液を、飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し次に蒸発して油(1.76g)を得た。この油の一部(560mg)を、溶離剤としてジクロロメタン-メタノール(9:1)を使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、油として標記化合物の遊離塩基(380mg)を得た。この油(380mg)を、酢酸エチル(5ml)に溶解しそしてエーテル性塩化水素を加えて融点248~250°の固体として標記化合物(322mg)を得た。

分析値(C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl に対する)

計算値: C 53.3 H 5.7 N 6.9%

実測値: C 53.25 H 5.9 N 6.55%

## 実施例 9

## 1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-4-(3-フェニルプロピリデン)-2-(1-ピロリジニルメチル)ビペリジンマレエート

- 74 -

(1:1)

ヘキサン中の $\alpha$ -ブチルリチウムの溶液(1.7 ml、2.7ミリモル)を、乾燥窒素下において、乾燥テトラヒドロフラン(15 ml)中の3-(フェニル)プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド(1.246 g)の撹拌した冷(-60℃)懸濁液に滴加する。1時間撹拌した後、混合物を-60℃に再冷却し、乾燥テトラヒドロフラン(2.5 ml)中の実施例8の化合物の遊離塩基(500 mg)の溶液を加え、撹拌を窒素下で室温で16時間つづける。反応混合物を水(10 ml)で反応停止し、撹拌を分離する。有機層を真空蒸発し、残留物を水(10 ml)とエーテル(10 ml)との間に分配する。エーテル層を希塩酸(0.5 M、8 ml)で抽出し、酸性抽出液をエーテル(10 ml)で洗浄し、水性水酸化ナトリウム(2 M、3 ml)で塩基性となし、次に沈殿した固

-75-

ト(1:1)

エタノール性メチルアミン(33 w/v%, 0.84 ml)を、乾燥窒素下において、メタノール(8 ml)中の実施例8の生成物(469 mg)の撹拌懸濁液に加える。メタノール性塩化水素(5 M、0.23 ml)次いで3 $\times$ の分子ふるい(2 g)およびシアノ基水素化ナトリウム(110 mg)を加える。混合物を室温で2日間撹拌し、次にエタノール性メチルアミン(0.42 ml)、メタノール性塩化水素(5 M、0.23 ml)およびシアノ基水素化ナトリウム(63 mg)を加え、撹拌を2日間つづける。不溶性物質を除去し、母液を真空蒸発乾燥して油状固体(480 mg)を得る。この固体を、冷水性水酸化ナトリウム(pH 12.5 ml)とジクロロメタン(3 $\times$ 5 ml)との間に分配する。ジクロロメタン抽出液を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、蒸発して油(387 mg)を得る。この油をピリジ

-77-

ンをエーテル(3 $\times$ 10 ml)で抽出する。エーテル抽出液を合し、乾燥し、次に蒸発して油(530 mg)を得た。これを、溶離剤として酢酸エチル-ヘキサン(1:1)を使用してUO1アルミナ上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、油として標記化合物の遊離塩基(146 mg)を得た。この油(126 mg)を酢酸エチル(2 ml)に溶解し、エーテル(4 ml)中のマレイン酸(35 mg)の溶液に加えて、融点134~135℃の固体として標記化合物(120 mg)を得た。

分析値 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 1.05 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  に対する)

計算値: C 62.25 H 6.05 N 4.50%

実測値: C 62.30 H 5.95 N 4.60%

実施例 10

N-[1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセトアミドマレエ

-76-

ン(1 ml)に溶解する。酢酸無水物(0.55 ml)を窒素下において冷却(氷-水浴)した撹拌溶液に滴加し、撹拌を室温で18時間つづける。溶剤を真空除去し、残留物を飽和水性重炭酸ナトリウム(2.5 ml)で塩基性にする。沈殿した油をジクロロメタン(2 $\times$ 25 ml)に抽出し、抽出液を乾燥し、次に蒸発して油(0.54 g)を得た。この油を、溶離剤として酢酸エチル-エタノール(19:1)を使用してUO1アルミナ上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、不純な遊離塩基(400 mg)を得る。更に、溶離剤としてジクロロメタン-エタノール-アンモニア(125:8:1)を使用してシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、油として標記化合物の遊離塩基(233 mg)を得た。エーテル(5 ml)中のこの油の溶液を、エーテル(10 ml)中のマレイン酸(76 mg)

-78-

の溶液に加えて油を得る。エーテルを傾倒分離しそして油を酢酸エチルおよびエーテル下ですりつぶして融点134~137°の固体として標記化合物(238g)を得た。

分析値 ( $C_{21}H_{29}Cl_2N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.5H_2O$  に対する)

計算値: C 54.45 H 6.20 N 7.60%

実測値: C 54.30 H 6.15 N 7.50%

#### 実施例 11

トランス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ピペリジノールマレエート(1:1)

エタノール(6ml)中の遊離塩基としての実施例8の生成物(11g)の溶液を、エタノール(18ml)中の銷水素化ナトリウム付アルミナ(10%銷水素化ナトリウム1.7g、約4.5ミリモル)の攪拌懸濁液に滴加する。室温での攪拌を1.5時間つづけそして希塩酸(1M、25ml)を

-79-

加える。不溶性物質を除去しそして水で洗浄する。母液を炭酸ナトリウム水溶液(2N、25ml)で塩基性となしそしてジクロロメタンで抽出する。ジクロロメタン抽出液を乾燥し次に蒸発して泡状物(109g)を得る。このものを、溶離剤としてジクロロメタン-メタノール-アンモニア(450:8:1)を使用して中性UOIIアルミナ(100g)上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、泡状物として標記化合物の遊離塩基(174g)を得た。

この泡状物をエーテル(10ml)およびジクロロメタン(5ml)の混合物に溶解しそしてエーテル(6ml)中のマレイン酸(55g)の溶液を加える。溶剤を真空除去しそして残留物をエーテル(10ml)およびエーテル(8ml)/酢酸エチル(2ml)下ですりつぶして融点144~146°の固体として標記化合物(133g)を得た。

-80-

分析値 ( $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  に対する)

計算値: C 54.20 H 5.80 N 5.75%

実測値: C 53.95 H 5.85 N 5.60%

O.L.C. は、96.4:3.6のトランス:シス比を示す。

#### 実施例 12

シス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ピペリジノール塩酸塩

水素化アルミニウムジイソブチル(ヘキサン中の1M溶液142ml)を、窒素下4°の乾燥トルエン(590ml)中の2,6-ジ第3級ブチル-4-メチルフェノール(62.24g)の攪拌溶液に滴加する。4.5分攪拌した後、混合物を-60°に冷却しそして乾燥トルエン(95ml)中の実施例8の生成物の遊離塩基(5.2g)の溶液を、5分にわたつて加える。反応混合物を-60°で2時間攪拌しそして次に室温に加熱しそして室温で

-81-

更に1時間攪拌する。希塩酸(1M、500ml)を加えそして得られた混合物をはげしく1時間攪拌する。層を分離しそして水性層をエーテル(500ml)で洗浄し、水性水酸化ナトリウム(2M、500ml)で塩基性にしそしてジクロロメタン(3×500ml)で抽出する。ジクロロメタン抽出液を合し、乾燥し次に蒸発して泡状物として標記化合物の遊離塩基(4g)を得た。これは、O.L.C.によつて、98.6:1.4のシス:トランス比を有することが判つた。この泡状物の一部(1g)を、エーテル(40ml)/酢酸エチル(10ml)の混合物に溶解しそして塩化水素のエーテル溶液を加えて固体(107g)を得る。この固体を、エタノール(20ml)-酢酸エチル(20ml)の混合物から結晶化させて融点202~203°の固体として標記化合物(669g)を得た。

-82-

分析値 ( $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$  に対する)

計算値: C 53.00 H 6.20 N 6.85%

実測値: C 52.90 H 6.25 N 6.65%

#### 実施例 13

1 - [ (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル ]  
- 2 - (ピロリジニルメチル) - 3 - ビペリジ  
ノン塩酸塩

乾燥ジクロロメタン (3 ml) 中のジメチルスルホキシド (0.925 g) を、内部温度を  $-50^{\circ}$  以下に維持するようにして、窒素下  $-60^{\circ}$  でジクロロメタン (12 ml) 中の塩化オキサリル (0.753 g) の攪拌溶液に滴加する。反応混合物を、3 分攪拌し次にジクロロメタン (5 ml) 中の実施例 4 の生成物 (2.0 g) の溶液を 5 分にわたり加える。攪拌を  $-60^{\circ}$  で 15 分つづけそしてトリエチルアミン (2.72 g) を攪拌しながら加える。反応混合物を  $20^{\circ}C$  に加熱し、水 (30 ml) を加

- 83 -

乾燥テトラヒドロフラン (10 ml) 中のカリウムメーブトキシド (12.9 g) およびメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (42.8 g) の混合物を、窒素下周囲温度で 1 時間攪拌する。この攪拌した混合物に、 $0^{\circ}$  の乾燥テトラヒドロフラン (5 ml) 中の実施例 13 の化合物の遊離塩基 (3.69 g) の溶液を加える。反応混合物を室温に加熱し、4 時間攪拌しそして水 (10 ml) で反応停止する。混合物を真空濃縮してテトラヒドロフランを除去し、2 N 塩酸 (10 ml) で酸性にしそして酢酸エチル (2 × 20 ml) で洗浄する。酢酸エチル洗液を 2 N 塩酸 (10 ml) で再抽出し、2 つの水性相を合し、5 N 水酸化ナトリウム溶液 (20 ml) で塩基性となしそしてジクロロメタン (3 × 20 ml) で抽出する。合した抽出液を乾燥し、真空濃縮しそして溶離剤としてジクロロメタン: メタノール: 0.88 アンモニア (250:

- 85 -

え、層を分離しそして水性層を更にジクロロメタン (30 ml) で抽出する。合した有機抽出液を乾燥しそして真空濃縮して固体を得、これを乾燥ジエチルエーテル下ですりつぶして融点  $74 \sim 76^{\circ}$  の無定形の固体として標記化合物の遊離塩基 (1.54 g) を得た。この遊離塩基の一部 (1.00 g) を、最少量のジエチルエーテル/酢酸エチルに溶解しそしてエーテル性塩化水素で処理して融点  $145 \sim 147^{\circ}$  (分解) の無定形の固体として標記化合物 (85 g) を沈殿させた。

分析値 ( $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$  に対する)

計算値: C 53.28 H 5.71 N 6.9 %

実測値: C 52.88 H 5.75 N 6.85%

#### 実施例 14

1 - [ (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル ]  
- 3 - メチレン - 2 - (1 - ビロリジニルメチル) ビペリジンマレエート (1:1)

- 84 -

8:1) を使用してフラツシクロマトグラフィーにより精製して、ゴム状物として標記化合物の遊離塩基 (1.80 g) を得る。酢酸エチル中のマレイン酸 (4.7 g) の溶液を、酢酸エチル中の遊離塩基 (1.50 g) の溶液に加える。ジエチルエーテルを、生成物が析出するまで滴加して融点  $124 \sim 125^{\circ}$  の固体として標記化合物 (1.24 g) を得た。

分析値 ( $C_{19}H_{24}Cl_2N_2O \cdot C_4H_4O_4$  に対する)

計算値: C 57.15 H 5.84 N 5.80%

実測値: C 56.78 H 5.75 N 5.68%

#### 実施例 15

トランス - 1 - [ (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル ] - 2 - (1 - ビロリジニルメチル) - 3 - ビペリジンアミンジ塩酸塩

ジエチルアゾジカルボキシレート (0.806 g) を、窒素下において  $-10^{\circ}C$  の乾燥テトラヒドロ

- 86 -

フラン(10ml)中のトリフェニルホスフィン(1.21g)の撈拌溶液に5分にわたり加える。得られた混合物を-70°に冷却しそしてジフェニルホスホリルアジド(1.27g)次いで乾燥テトラヒドロフラン(5ml)中の1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノール(実施例5から)(1.72g、シス:トランス異性体の82:18混合物)の溶液を加える。得られた混合物を、1時間にわたつて室温に加温し、更に3時間撈拌し次に真空濃縮する。残留物を、ジエチルエーテル(100ml)に溶解しそしてこの溶液を0.2M水性塩酸(50ml)および0.1M水性塩酸(30ml)で抽出する。合した水性抽出液を塩基性にしてpH1.4となし次にジクロロメタン(3×60ml)で抽出する。合した抽出液を乾燥しそして真空濃縮して油(2.08g)を得る。この

- 87 -

6")上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、油として標記化合物の遊離塩基(350mg)を得た。

T.L.C. アルミナ、ジクロロメタン/メタノール(20:1) R<sub>f</sub> 0.3

## 実施例 16

シス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ピペリジンカルボキサミド塩酸塩

エタノール(5ml)および液状アンモニア(50ml)の混合物中の遊離塩基としての実施例3の生成物(0.25g)の溶液を、オートクレーブ中において100°で3日間加熱する。溶剤を蒸発しそして残留物を、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(100:10:2)を使用して、フラツシユクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物の遊離塩

- 89 -

ものは、トランス-3-アジド-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジンの約25%を含有している。

粗製アジドを乾燥テトラヒドロフラン(10ml)に溶解しそして室温で72時間亜鉛粉末(20g)および1M水性オルト磷酸二水素カリウム(10ml)と一緒に撈拌する。反応混合物を伊過し、伊液を真空濃縮しそして残留物を5M塩酸(30ml)とジエチルエーテル(100ml)との間に分配する。水性層を5M水性水酸化ナトリウムで塩基性にしてpH1.4となし次にジクロロメタン(3×60ml)で抽出する。合した抽出液を乾燥し次に真空濃縮して油を得る。この油を、ジクロロメタン:メタノール(33:1)からジクロロメタン:メタノール(10:1)への段階的溶離を使用してUO1アルミナ(直径1"×

- 88 -

基(0.14g)を得た。ジエチルエーテルおよび酢酸メチルの混合物中のこの油の溶液を、エーテル性塩化水素で処理する。得られた固体を、ジエチルエーテルで洗淨して固体として標記化合物(0.065g)を得た。

T.L.C. シリカ、ジクロロメタン/エタノール/アンモニア(75:10:2) R<sub>f</sub> 0.45

分析値(C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.5H<sub>2</sub>Oに対する)

計算値: C 49.41 H 6.11 N 9.10%

実測値: C 49.79 H 6.12 N 8.82%

## 実施例 17

シス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-ピペリジンマレート(1:1)

(I) 2-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)ピリジン

エタノール(50ml)中の6-メチルピリジン

- 90 -

-2-カルボキスアルデヒド(12g)、ピロリジン(0.78g)および酸化白金(0.15g)の混合物を、大気圧で30分水素添加する。触媒を除去し次に母液を蒸発する。残留物(1.6g)を、溶離剤としてエーテル-ヘキサン(1:1)を使用して、アルミナ(60g、Type UOI)上のクロマトグラフィーにより精製して、無色の流動性油として標記化合物(1.15g)を得る。

分析値(C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>に対する)

計算値: C 75.0 H 9.1 N 15.9%

実測値: C 74.8 H 9.1 N 16.2%

(II) シス-2-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン

酢酸中の工程(I)の生成物(1.0g)および酸化白金(0.25g)の混合物を、80 p.s.iで18時間水素添加する。触媒を除去しそして母液を真空蒸発する。残留物をジクロロメタンに溶解

-91-

生成物(0.58g)の溶液を加える。室温で8時間攪拌した後、溶剤を真空除去しそして残留物をジクロロメタンに溶解し次に2N炭酸ナトリウムおよび水で洗浄する。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した抽出液を蒸発しそして残留物(1.2g)を、溶離剤としてエーテル-ヘキサン(1:1)および(2:1)を使用して、アルミナ(Type UOI、80g)上のクロマトグラフィーにより精製して油として塩基(1.0g)を得る。一部分(0.4g)を、酢酸エチル中でフマレート塩に変換して、融点185~187°の固体として標記化合物(0.52g)を得た。

分析値(C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>9</sub>に対する)

計算値: C 56.9 H 6.25 N 5.75%

実測値: C 56.6 H 6.5 N 5.65%

-93-

し次に2N水酸化ナトリウムおよび水で洗浄する。有機抽出液を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)しそして蒸発し次に残留物(1.0g)を、溶離剤としてエーテル-ヘキサン(1:1)を使用して、アルミナ(UOI、60g)上のクロマトグラフィーにより精製して、油として標記化合物(0.65g)を得た。

T.L.C. アルミナ-ジクロロメタン-エタノール(20:1) R<sub>f</sub> 0.8

(III) シス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジンフマレート(1:1)

室温のアセトニトリル(15ml)中の3,4-ジクロロフェニル酢酸(0.62g)の攪拌溶液に、アセトニトリル(10ml)中の1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.52g)の溶液、次いで15分後に、アセトニトリル(15ml)中の工程(II)の

-92-

実施例 18

シス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-4-フェニル-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン

(I) 2-(クロロメチル)-4-フェニルピリジン塩酸塩

エーテル(5ml)中の4-フェニル-2-ピリジンメタノール(1.57g)の溶液を、エーテル性塩化水素(約5ml)で処理する。得られた固体を除去しそして約0°の再蒸留した塩化チオニル(7.5ml)に加える。褐色の溶液を、約0°で2時間そして22°で0.5時間攪拌する。エーテル(100ml)を加えそして得られた固体を除去して固体として標記化合物(1.81g)を得た。

T.L.C. シリカ(ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア200:8:1) R<sub>f</sub> 0.7

(I) 4-フェニル-2-(1-ピロリジニルメ

-94-



## テル)ピロリジン

工程(i)からの生成物(14.0g)を、22°の水(80ml)中のピロリジン(170ml)の溶液に加える。溶液を22°で1時間攪拌し次に水酸化カリウム(40g)、ジクロロメタン(200ml)および水(200ml)を加える。混合物を0.25時間攪拌し次に相を分離する。水性相を、ジクロロメタン(100ml)で抽出しそして合した有機抽出液を水(2×100ml)、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し次に蒸発して油(15.2g)を得る。この油の一部(0.5g)を、溶離剤としてジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア(200:8:1)を使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、油として標記化合物(0.4g)を得た。

T.L.C. シリカ〔ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア(200:8:1)〕R<sub>F</sub> 0.4

- 95 -

て油として標記化合物(0.36g)を得た。

T.L.C. シリカ〔ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:8:1)〕R<sub>F</sub> 0.4

(v) シス-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-4-フェニル-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン

実施例 1 (vii)の方法によつて、工程(ii)の生成物(14.3g)は、溶離剤としてジクロロメタン/エタノール/アンモニア(300:8:1)を使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に、油として標記化合物(16.4g)を与える。

T.L.C. シリカ〔ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア(300:8:1)〕R<sub>F</sub> 0.2

## 実施例 19

メチル[1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ピペリジニリデン]アセテート塩酸塩

- 97 -

(vi) シス-4-フェニル-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン(ii)

過剰のエーテル性塩化水素を、酢酸エチル(30ml)中の工程(iii)の生成物(5.0g)の攪拌溶液に加える。得られた沈殿を濾去しそしてメタノールおよび酢酸エチルの混合物から結晶化させて固体として塩酸塩(4.3g)を得る。水酢酸(100ml)中の塩の溶液を、アダムス触媒(500mg)上で22°および大気圧で水素添加する。吸収が止んだときに、更にアダムス触媒(500mg)を加えそして混合物を更に水素添加する。20時間後に、混合物を濾過しそして合した母液を蒸発して油を得る。残留物を、2N炭酸ナトリウム(100ml)とジクロロメタン(100ml)との間に分配する。有機相を乾燥し次に蒸発して油(3.3g)を得た。この油を、フラッシュクロマトグラフィーおよび分取用HPLCによつて精製し

- 96 -

乾燥した蒸留テトラヒドロフラン(10ml)中のトリメチルホスホンアセテート(0.54g)の溶液を、窒素下において22°の乾燥した蒸留テトラヒドロフラン(40ml)中の水素化ナトリウム(57%, 1.34g, 3.2ミリモル)の攪拌懸濁液に滴加する。得られた混合物を15分攪拌しそして乾燥した蒸留テトラヒドロフラン(10ml)中の実施例 8 の生成物の溶液で処理する。混合物を窒素下で2.25時間加熱還流し、冷却し、酢酸エチル(50ml)でうすめそして飽和食塩水(50ml)で洗浄する。水性相を酢酸エチル(50ml)で抽出しそして合した有機抽出液を乾燥しそして蒸発して油を得る。この油を、溶離剤としてジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア(300:8:1)の混合物を使用して、シリカ上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、油(0.85g)を得る。この油を同様な反

- 98 -

応からの物質(0.7g)と合しそして分取用HPLCおよび溶離剤としてヘキサン、クロロホルムおよびトリエチルアミン(60:40:1)の混合物を使用したトリエチルアミン-不活化シリカ上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して油(130mg)を得る。この油を、エーテル(2ml)に溶解しそしてエーテル性塩化水素で処理する。得られた固体を濾去しそしてエーテルで洗浄して融点70~80°の粉末として標記化合物(89mg)を得た。

T.L.C. シリカ(ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア300:8:1)多重溶離は、 $R_f$  0.49および $R_f$  0.52における2つの異性体を示す。

HPLCは、異性体I:異性体IIの比が86:14であることを示す。更にHPLCによつて検出されるように60:40の異性体の比を有する標記化

- 99 -

標記化合物(65mg)を得た。

T.L.C. シリカ(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(150:8:1))  $R_f$  0.55

#### 実施例 21

8 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ]  
- 7 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) - 1,4 - ジ  
チア - 8 - アザスピロ ( 4,5 ) デカン

0~5°の乾燥ジクロロメタン(5ml)中の実施例8の生成物(0.25g)およびエタンジチオール(0.1ml)の溶液を、三弗化硼素エーテレート(0.020ml, 0.16ミリモル)で処理する。混合物を周囲温度で18時間攪拌する。水性水酸化ナトリウム(2M, 5ml)を加えそして生成物をジクロロメタン(2×15ml)で抽出する。合した抽出液を乾燥しそして蒸発して油状残留物を得る。これを、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:8:1)を使用して、

- 101 -

化合物の量がトリエチルアミン不活化カラムから得られた。

#### 実施例 20

8 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ]  
- 7 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) - 1 - チア  
- 4,8 - ジアザスピロ ( 4,5 ) デカン塩酸塩

乾燥アセトニトリル(3ml)中の実施例8の生成物(0.22g)の溶液を、2-アミノエタンチオール塩酸塩(0.1g)次いで4Å分子ふるい(0.2g)で処理する。反応混合物を18時間攪拌し、濾過し次に濾液を真空蒸発する。残留物を、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:8:1)を使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、油状残留物(80mg)を得た。これをジエチルエーテル(10ml)に溶解しそしてエーテル性塩化水素で処理して融点165~170°の白色の固体として標

- 100 -

フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、固体を得る。これを酢酸メチルおよびヘキサンの混合物から結晶化させて融点119~120°の固体として標記化合物(0.155g)を得た。

T.L.C. SiO<sub>2</sub>ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(150:10:2)  $R_f$  0.7。

分析値(C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>に対する)

計算値: C 53.92 H 5.88 N 6.29 S 14.40

実測値: C 53.87 H 5.79 N 6.11 S 14.37

#### 実施例 22

フマル酸とのトランス - 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) アセチル ] - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) ピペリジンの塩 ( 1:1 )

(i) トランス - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ピロリジニルメチル ) ピペリジン

氷酢酸(75ml)中の2-メチル-6-(1-

- 102 -

ピロリジニルメチル)ピリジン(4.75g)の溶液を、酸化白金(0.5g)上で大気圧および室温で19時間水素添加する。触媒を除去しそして母液を真空濃縮する。残留物をジクロロメタン(100ml)に溶解しそして溶液を水性水酸化ナトリウム(2N, 75mlおよび5N, 20ml)で洗浄する。水性洗液を合しそしてジクロロメタン(2×100ml)で洗浄する。合した抽出液を乾燥し次に真空濃縮して油(4.56g)を得る。この油を、真空蒸留によつて精製して沸点120℃/0.4 mbarの無色の油(3.7g)を得た。一部分(2.5g)を、溶離剤としてジクロロメタン-メタノール-アンモニア(75:8:1)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより更に精製してはじめにシス化合物(1.98g)そして次に無色の油として環記化合物(6.5mg)を得た。

T.L.C. シリカ/ジクロロメタン:メタノール

-103-

### - 3 - ビペリジンカルボキシレート塩酸塩

- (i) メチル 6 - (1 - ピロリジニルメチル)ピリジン - 3 - カルボキシレート

乾燥四塩化炭素(10ml)中のメチル 6 - メチル - 3 - ビリジンカルボキシレート(0.43g), N - ブロモサクシンイミド(0.59g)および過酸化ベンゾイル(50mg)の溶液を、22°で攪拌しそして200w電球で2日間照射する。ピロリジン(2.4ml)を加えそして15分後に溶液をジクロロメタン(20ml)と2N炭酸ナトリウム溶液(20ml)との間に分配する。有機相を、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥しそして蒸発して油(0.68g)を得る。この油を、溶離剤としてジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア(300:8:1)の混合物を使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して油として環記化合物(0.22g)を得た。

-105-

:アンモニア(75:8:1) R<sub>F</sub> 0.10。

- (ii) フマル酸とのトランス - 1 - ((3,4 - ジクロロフェニル)アセチル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ピロリジニルメチル)ピペリジンの塩(1:1)

実施例 1 (vii)の方法によつて、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:8:1)を使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製後そしてフマル酸塩形成後に、工程(i)の生成物(141mg)から粉末として環記化合物(122mg)が製造された。融点169~172°。分析値(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>に対する)

計算値: C 56.9 H 6.2 N 5.8%

実測値: C 56.7 H 6.25 N 5.6%

### 実施例 23

シス - メチル 1 - ((3,4 - ジクロロフェニル)アセチル) - 6 - (1 - ピロリジニルメチル)

-104-

T.L.C. シリカ(ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア300:8:1) R<sub>F</sub> 0.5。

- (ii) シス - メチル 6 - (ピロリジニルメチル) - 3 - ビペリジンカルボキシレート

水酢酸(80ml)中の工程(i)の生成物(4.1g)の溶液を、アダム触媒(3g)上で22°および大気圧で水素添加する。3時間後に、水素の吸収が完了する。混合物をろ過する。母液を蒸発して油を得る。これを、2N炭酸ナトリウム溶液(100ml)とジクロロメタン(100ml)との間に分配する。水性相を更にジクロロメタン(100ml)で抽出する。合した有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し次に蒸発して油(5.0g)を得る。この油を、溶離剤としてジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア(200:8:1)の混合物を使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して油として環記化合物(2.6g)を得る。

-106-

得る。

NMR は、シス：トランス(3:1)の混合物を示す。

T.L.C. シリカ(ジクロロメタン：エタノール：0.88アンモニア 100:8:1) R<sub>F</sub> 0.4。

(ii) (シス)-メチル 1-[ (3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-6-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピペリジニカルボキシレート塩酸塩

乾燥ジクロロメタン(20ml)中の3,4-ジクロロフェニルアセチルクロライド(253g)の溶液を、15分の期間中に、乾燥ジクロロメタン(50ml)中の工程(ii)の生成物(232g)および乾燥トリエチルアミン(1.6ml)の氷冷攪拌溶液に滴加しそして得られた溶液を22°で18時間攪拌する。溶液を、ジクロロメタン(20ml)でうすめ、2N炭酸ナトリウム溶液(50ml)、飽和

-107-

実測値：C 52.7 H 6.2 N 5.9%

実施例 24

トランス-メチル 1-[ (3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ピペリジニカルボキシレートマレエート(1:1)

(i) メチル 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ピリジニカルボキシレート

実施例 23(i)の方法によつて、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:8:1)を使用したフラツシクロマトグラフィーによる精製後に、メチル 6-メチル-2-ピリジニカルボキシレート(0.43g)から油として標記化合物(0.28g)を製造した。

T.L.C. SiO<sub>2</sub> ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(150:8:1) R<sub>F</sub> 0.35。

(ii) トランス-メチル 6-(1-ピロリジニル

-108-

食塩水で洗浄し、乾燥し次に蒸発して油(4.71g)を得る。この油を、溶離剤としてジクロロメタン：エタノール：0.88アンモニア(300:8:1)の混合物を使用して、フラツシクロマトグラフィーにより精製して油(2.1g)を得る。溶離剤としてジクロロメタン：エタノール：0.88アンモニア(500:8:1)の混合物を使用して、フラツシクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物の遊離塩基(0.996g)を得た。この油の一部分(0.15g)を乾燥エーテル(5ml)に溶解しそして過剰のエーテル性塩化水素を加える。得られた沈殿を除去しそして酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から結晶化させて融点135~140°の結晶性固体として標記化合物(98mg)を得た。

分析値(C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.42H<sub>2</sub>O に対する)

計算値：C 52.5 H 6.1 N 6.1%

-108-

メチル)-2-ピペリジニカルボキシレート

工程(ii)の生成物(4.8g)を、実施例 23(ii)の方法によつて水素添加して、溶離剤としてジクロロメタン/エタノール/アンモニア(150:8:1)を使用したフラツシクロマトグラフィーによる精製後に、油(0.3g)を得た。

T.L.C. SiO<sub>2</sub> (ジクロロメタン/メタノール/アンモニア 150:8:1) R<sub>F</sub> 0.15。

(ii) トランス-メチル 1-[ (3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ピペリジニカルボキシレートマレエート(1:1)

乾燥ジクロロメタン(10ml)中の3,4-ジクロロフェニル酢酸(0.325g)およびカルボニルジイミダゾール(0.26g)の混合物を、周囲温度で1時間攪拌する。乾燥ジクロロメタン(10

-110-

ml)中の工程(ii)の生成物(0.30g)の溶液を加え、そして混合物を周囲温度で2日間攪拌する。反応混合物を2M炭酸ナトリウム溶液(50ml)に注加し、そしてジクロロメタン(250ml)で抽出する。有機抽出液を2M炭酸ナトリウム溶液(30ml)で洗浄し、乾燥し次に真空蒸発する。残留物(0.58g)を、溶離剤としてジクロロメタン、メタノールおよびアンモニア(200:8:1)を使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製してゴム状物として標記化合物の遊離塩基(0.76g)を得た。ゴム状物を酢酸エチル(50ml)に溶解し、そして酢酸エチル中のマレイン酸(60mg)の溶液で処理して固体を得、これを酢酸エチルから結晶化させて融点160~161°の白色固体として標記化合物(0.2g)を得た。

分析値( $C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ に対する)

計算値: C 54.45 H 5.71 N 5.29%

-111-

える。1時間攪拌した後、反応混合物を1.6時間放置し、2N炭酸ナトリウム溶液(20ml)でうすめ、そしてジクロロメタン(2×20ml)で抽出する。抽出液を乾燥し、そして蒸発し次に残留物を溶離剤としてジクロロメタン:エタノール:0.88アンモニア(200:8:1)を使用してフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物(3.35g)を得た。

T.L.C.  $SiO_2$  [ジクロロメタン:エタノール:0.88アンモニア(100:8:1)]  $R_f$  0.32。

分析値( $C_{17}H_{20}N_2O$ に対する)

計算値: C 76.09 H 7.51 N 10.44%

実測値: C 76.18 H 7.64 N 10.38%

(ii) 6-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノール

エタノール(100ml)中の工程(i)の生成物(1.06g)の溶液を、5%ロジウム付アルミナ(1.0g)

実測値: C 54.52 H 5.71 N 5.17%

実施例 25

1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル  
-6-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノール

(i) 5-(フェニルメトキシ)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピリジン

メタノール(20ml)中の5-(フェニルメトキシ)-2-ピリジンメタノール(3.45g)の溶液を、過剰のエーテル性塩化水素で処理する。溶剤を蒸発し、そして残留物をエーテルとともにすりつぶし、そして濾過する。得られた塩酸塩を、氷冷しながら、10分にわたって、攪拌塩化チオニル(1.4ml)に加える。0°で4時間後に、エーテル(200ml)を加え、そして沈殿を濾去する。それを、氷冷および攪拌しながら、10分にわたってピロリジン(6ml)および水(12ml)に加

-112-

上で70 psi および70°で18時間水素添加する。反応混合物を濾過し、そして濾液を真空蒸発する。残留物(0.8g)を、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(140:10:2)を使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物(0.26g)を得る。

T.L.C. シリカ(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア75:10:2)  $R_f$  0.2。

(ii) 1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル  
-6-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノール

乾燥ジクロロメタン(15ml)中の3,4-ジクロロフェニル酢酸(0.64g)の溶液を、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.51g)で5分にわたって少量ずつ加えて処理する。混合物を、周囲温度で40分攪拌し、そしてジクロロメタン(20ml)

-114-

中の工程(ii)の生成物(0.55g)の溶液に加える。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌し、ジクロロメタン(50ml)でうすめ次に炭酸ナトリウム水溶液(2M, 2×10ml)で洗浄する。有機抽出液を乾燥し、す過し次に真空蒸発して油状残留物(1.1g)を得る。残留物を、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:8:1)を使用して、フラツシクロマトグラフィーにより精製して油として標記化合物(0.32g)を得た。

T.L.C. シリカ(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア150:8:1)  $R_f$  0.5。

(iv) 1-[ (3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-6-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピペリジノン塩酸塩

実施例13の方法によつて、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200

-115-

る。冷却した反応混合物をジクロロメタン(50ml)でうすめそして有機溶液を炭酸ナトリウム水溶液(1M, 2×15ml)で洗浄する。有機溶液を乾燥し次に真空蒸発する。残留物を、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール/アンモニア(200:8:1)を使用してフラツシクロマトグラフィーにより精製してゴム状物として標記化合物の遊離塩基(0.12g)を得る。乾燥ジエチルエーテル(10ml)中のこの遊離塩基の溶液を、エーテル性塩化水素で処理する。得られた沈殿をジエチルエーテルで洗浄して融点255°(分解)の固体として標記化合物(0.10g)を得た。

T.L.C.  $SiO_2$  (ジクロロメタン/メタノール/アンモニア150:8:1)  $R_f$  0.3。

分析値 ( $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl$  に対する)

計算値: C 53.40 H 6.05 N 6.23%

-117-

:8:1)を使用したフラツシクロマトグラフィーによる精製後そして塩酸塩形成後、工程(iii)の生成物(0.49g)から、標記化合物(64mg)を製造した。融点193°(軟化)。

T.L.C.  $SiO_2$  (ジクロロメタン/メタノール/アンモニア150:8:1)  $R_f$  0.25。

分析値 ( $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.4H_2O$  に対する)

計算値: C 52.35 H 5.81 N 6.78%

実測値: C 52.72 H 5.67 N 6.80%

実施例 26

7-[ (3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-8-(1-ピロリジニルメチル)-1,4-ジオキサ-7-マザスピロ[4,5]デカン塩酸塩

乾燥トルエン(10ml)中の実施例25の生成物(0.16g)、p-トルエンスルホン酸(0.14g)およびエタンジオール(0.1g)の混合物を、ジェーンおよびスタークの条件下で2時間加熱す

-116-

実測値: C 53.31 H 6.02 N 6.12%

実施例 27

シス-1-[ (4-クロロフェノキシ)アセチル]-2-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン

1,1'-カルボニルジイミダゾール(267mg)を、乾燥ジクロロメタン(20ml)中の4-クロロフェノキシ酢酸(310mg)の攪拌溶液に加えそして得られた混合物を窒素下室温で1.5時間攪拌する。乾燥ジクロロメタン(10ml)中の実施例17(ii)からの生成物(200mg)の溶液を、加えそして混合物を窒素下で18時間攪拌しそして4時間加熱還流する。溶剤を蒸発しそして残留物を、アセトニトリル(30ml)に溶解し次に18時間加熱還流する。溶液を炭酸ナトリウム溶液(2N, 3×20ml)で洗浄し、乾燥( $MgSO_4$ )し次に有機相を蒸発して褐色の油(305mg)を得た。これを、

-118-

溶離剤としてジクロロメタン：メタノール：  
0.8.8アンモニア（200：8：1）を使用してフラ  
グシユクロマトグラフィーにより精製して褐色  
の油として凝記化合物（124mg）を得た。

分析値（ $C_{19}H_{24}N_2ClO_2 \cdot 0.36H_2O$  に対する）

計算値：C 63.9 H 7.8 N 7.8%

実測値：C 64.0 H 7.6 N 7.6%

T.L.C.  $SiO_2$ （ジクロロメタン：メタノール：  
アンモニア 200：8：1） $R_f$  0.14。

以下の実施例は、活性成分として 8-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-7-(1-ピロリジニルメチル)-1,4-ジオキサ-8-アザ[4,5]スピロデカン塩酸塩を含有する薬学的処方の説明するものである。式(1)の他の化合物も、同様な方法で処方することができる。

-119-

略して 100mg の標的打錠重量を有する錠にする。

錠剤は、また、湿式顆粒化のような他の在来  
の方法によつて製造することもできる。

活性成分対ラクトースの比または打錠重量を  
変化しそして適当なパンチを使用して、他の強  
度の錠剤を製造することができる。

錠剤は、標準技術を使用してビドロキシプロ  
ピルメチルセルローズのような適当なフィルム  
形成物質でフィルム被覆することができる。こ  
のようにする代わりに、錠剤を糖被覆することも  
できる。

#### 静脈内投与用の注射液

|          | mg/ml    |
|----------|----------|
| 活性成分     | 5        |
| 塩化ナトリウム  | 必要量      |
| 注射用の水 BP | 0.5~2 ml |

-121-

#### 経口投与用の錠剤

##### 直接打錠

|                    | mg/錠  |
|--------------------|-------|
| 活性成分               | 20    |
| 磷酸水素カルシウム B.P.*    | 75.5  |
| クロスカルメロースナトリウム USP | 4     |
| ステアリン酸マグネシウム B.P.  | 0.5   |
| 打錠重量               | 100mg |

\* 直接打錠に適した級のもの。

活性成分を、使用前にふるいにかける。磷酸  
水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウ  
ムおよび活性成分を計量してきれいなポリエチ  
レン袋に入れる。粉末をはげしい振盪によつて  
混合し次にステアリン酸マグネシウムを計量し  
そして混合しそしてこれらを更に混合する。次  
に、混合物を、5.5mm の平らな面とりしたパン  
チを具備したマネスチ P 3 打錠機を使用して圧

-120-

#### 静脈内注入液

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| デキストロース（5%水溶液）BP     | 10~100 ml |
| 活性成分                 | 700mg     |
| 塩化ナトリウム BP           | 必要量       |
| 1 時間当り 700mg の割合で注入。 |           |

塩化ナトリウムを加えて溶液の張度を調節し  
そして活性成分の最適の安定性の内にするため  
および（または）活性成分の溶解を容易にする  
ために酸またはアルカリを使用して pH を調節す  
る。このようにする代わりに、適当な緩衝塩を使  
用することもできる。

溶液を製造し、清浄化しそして適当なサイ  
ズのアンプルに充填し、ガラスの融解によつて密  
封する。注射液は、利用できるサイクルの 1 つ  
を使用してオートクレーブ中で加熱することによ  
つて滅菌する。このようにする代わりに、溶液  
を戸過によつて滅菌しそして殺菌条件下で滅菌

-122-

サンプルに充填することができる。溶液は、鹽素または他の適当なガスの不活性雰囲気下で充填することができる。

本発明の化合物の薬理学的活性度は、次の試験方法を使用して試験管内試験および生体内試験において説明される。

#### 試験管内試験

カッパアゴニスト受容体活性度は、A.O.Hayes および A. Kelly (Eur. J. Pharmacol. 110 巻 317~322頁(1985年))により記載された操作を使用してフィールド刺激ウサギ輪精管標品において証明される。

#### 試験結果

実施例 1、2、8、17、20 および 21 の化合物は、0.17~46 nM の範囲の IC<sub>50</sub> 値を与える。

#### 生体内試験

鎮痛剤としての本発明の化合物の有効性は、

-123-

してアレチネズミの脳を海馬領域の CA<sub>1</sub> におけるニューロン損傷について組織学的に検査する。

#### 前 処 理

|                      |  | 海馬 CA <sub>1</sub> 錐体細胞面積 (μm <sup>2</sup> ) |    |
|----------------------|--|--|----|
|                      |  | 平均 ± s.e.m.                                  | n  |
| 模 擬                  |  | 334.5 ± 12.1                                 | 6  |
| 15分 BCO              |  | 153.2 ± 20.9 (p<0.01)                        | 10 |
| 15分 BCO +            |  |  |    |
| 実施例 1 (1.0 mg/kg 皮下) |  | 261.2 ± 25.2 (p<0.01)                        | 10 |

この実験においては、実施例 1 の化合物を、虚血性発作直前および虚血性発作後 3.5 時間後の 2 回の注射で投与した。n は、使用した動物の数を示す。

#### 後 処 理

|                    |  | 海馬 CA <sub>1</sub> 錐体細胞面積 (μm <sup>2</sup> ) |    |
|--------------------|--|--|----|
|                    |  | 平均 ± s.e.m.                                  | n  |
| 模 擬                |  | 295.1 ± 14.4                                 | 10 |
| 7分 BCO             |  | 193.0 ± 23.3 (p<0.01)                        | 10 |
| 7分 BCO +           |  |  |    |
| 実施例 1 (5 mg/kg 皮下) |  | 287.0 ± 15.1 (p<0.01)                        | 10 |

-125-

M.B. Tyers (Br. J. Pharmacol. (1980年) 69 巻 503~512頁)により記載された方法に従って、標準アセチルコリン苦悶試験を使用してマウスにおいて証明される。

#### 試 験 結 果

実施例 1、2、8、17、20 および 21 の化合物について測定した ED<sub>50</sub> 皮下値は、0.001~0.631 mg/kg の範囲にある。

脳虚血から起るニューロンの損傷からの保護における式(II)の化合物の有効性は、両側頸動脈閉鎖モデルを使用してアレチネズミにおいて証明される。

#### 操 作

実施例 1 の化合物の前処理または後処理を使用してアレチネズミをハロタン麻酔下で両側頸動脈閉鎖 (BCO) を行ないそして動物を麻酔から回復させる。7 日後に、アレチネズミを殺しそ

-124-

この実験においては、化合物を、虚血性発作後 1 時間、4.5 時間および 8 時間後の 3 回の注射で投与した。n は、使用した動物の数を示す。

実施例 1 の化合物は、モンゴルのアレチネズミにおける一過性両側頸動脈閉鎖により生ずる海馬の CA<sub>1</sub> 領域における細胞損失の有意な減少を与える。実施例 1 の化合物で処理した一群のアレチネズミの海馬 CA<sub>1</sub> 錐体細胞面積を両側頸動脈閉鎖を行なった他の群および第 3 の比較対照群の海馬 CA<sub>1</sub> 錐体細胞面積と比較した前記結果から理解されるように、実施例 1 の化合物は虚血性発作の前または後に投与したときに有効であった。

#### 毒 性

一般に本発明による化合物をマウスに 10 mg/kg 皮下までの量で投与しても毒性は生じなかった。

-126-



第 1 頁の続き

| ⑤Int.Cl. 4    | 識別記号                   | 庁内整理番号                                    |
|---------------|------------------------|---|
| C 07 D 211/42 |                        | 7242-4C                                   |
| 211/60        |                        | 7242-4C                                   |
| 211/62        |                        | 7242-4C                                   |
| 211/74        |                        | 7242-4C                                   |
| 221/20        |                        | 8413-4C                                   |
| ⑥発 明 者        | アンドルー・ブライア<br>ン・マツケルロイ | イギリス国ハートフォードシャー州ワットン・アットスト<br>ーン。ホツケリル53  |
| ⑥発 明 者        | アン・ゲイル・ヘイズ             | イギリス国ハートフォードシャー州ボッターズパー。サン<br>ドリンガムロード5   |
| ⑥発 明 者        | クライブ・アルビン・<br>ミアーホルツ   | イギリス国ハートフォードシャー州バンテイングフォー<br>ド。ボウラーズミード11 |